

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation
Onkologisches Zentrum

Klinikdirektor Prof. Dr. med. N. Kröger

„Lebensqualität von Myelofibrosepatienten nach allogener Stammzelltransplantation“

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Nora Machate
aus Hamburg

Hamburg 2016

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.08.2017**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. N. Kröger

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. H. Schulz

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Definition	11
1.2	Epidemiologie	12
1.3	Klinische Befunde und Diagnosesicherung	13
1.3.1	Blutbild und Anämie	17
1.3.2	Extramedulläre Hämatopoese und Splenomegalie	18
1.4	Differentialdiagnosen	18
1.4.1	Essentielle Thrombozythämie (ET)	19
1.4.2	Polycythaemia vera (PV)	20
1.5	Risikostratifizierung und Prognose	22
1.6	Kurative Therapie der Myelofibrose	24
1.6.1	Hämatopoetische Stammzelltransplantation	25
1.6.2	Allogene Stammzelltransplantation bei Myelofibrose	26
1.6.3	Autologe Stammzelltransplantation bei Myelofibrose	27
1.6.4	Myeloablative Konditionierungsregime	27
1.6.5	Dosisreduzierte Konditionierung (RIC)	28
1.7	Palliative Therapie bei Myelofibrose	29
1.7.1	Splenektomie	29
1.7.2	Radiotherapie	30
1.7.3	Hydroxycarbamid (Hydroxyurea)	30
1.7.4	Erythropoetin	31
1.7.5	Kortikosteroide	32
1.7.6	Androgene (Danazol)	32
1.7.7	Imide (Thalidomid /Lenalomid/ Pomalidomid)	33
1.7.8	JAK-Inhibitoren	34
1.8	Nebenwirkungen und Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation	35
1.8.1	Graft failure	35
1.8.2	Mukositis	36
1.8.3	Veno-occlusive disease (VOD)	36
1.8.4	Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation	37
1.8.5	Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD)	37

1.8.6	Langzeitschäden.....	38
1.9	Allgemeines zu Lebensqualität.....	41
1.9.1	Definition gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	43
1.9.2	Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	45
1.9.3	Lebensqualitätsmessung myeloproliferativer Erkrankungen.....	45
1.9.4	Lebensqualitätsstudien bei Myelofibrosepatienten.....	46
1.9.5	Lebensqualitätsmessung nach Stammzelltransplantation	48
1.9.6	Studien zur Lebensqualitätsmessung nach Stammzelltransplantation .	49
2	Fragestellung.....	52
3	Material und Methoden	54
3.1	Generelle Einschlusskriterien	54
3.2	Studiendurchführung.....	54
3.3	Datensammlung und Statistik	55
3.4	FACT-BMT Fragebogen (Version 4).....	56
3.4.1	Auswertung FACT-BMT Fragebogen.....	58
3.5	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF)59	
3.5.1	Auswertung BFI-SAF MPN Lebensqualitätsfragebogen	61
4	Ergebnisse	63
4.1	Allgemeine und demographische Daten	63
4.2	Alter zum Zeitpunkt der Befragung.....	64
4.3	Alter zum Zeitpunkt der Transplantation.....	65
4.4	Länge des Follow-ups.....	65
4.5	Gesamtscore des Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation (FACT-BMT).....	66
4.5.1	Einfluss des Follow-ups (Zeit nach Transplantation).....	67
4.5.2	Einfluss des Geschlechts	68
4.5.3	Einfluss des Alters	68
4.5.4	Einfluss der HLA-Übereinstimmung (match/ mismatch).....	69
4.5.5	Einfluss der chronischen Graft-versus-Host-Reaktion (cGvHD).....	69
4.5.6	Einfluss der primären oder sekundären Myelofibrose	70
4.5.7	Einfluss eines Rezidivs und Erreichen der kompletten Remission.....	71
4.6	Untergruppen des Functional Assessment of Cancer Therapy Bone Marrow Transplantation Fragebogens (FACT-G)	71

4.6.1	Einfluss des Follow-ups (Zeit nach Transplantation).....	73
4.6.2	Einfluss des Geschlechts	73
4.6.3	Einfluss des Alters	74
4.6.4	Einfluss der HLA-Übereinstimmung (match/ mismatch).....	74
4.6.5	Einfluss der chronischen Graft-versus-Host-Reaktion (cGvHD).....	74
4.6.6	Einfluss der primären oder sekundären Myelofibrose	75
4.6.7	Einfluss eines Rezidivs und Erreichen der kompletten Remission.....	75
4.7	Körperliches Wohlbefinden	76
4.8	Soziales Wohlbefinden (Verhältnis zu Freunden, Bekannten und ihrer Familie)	77
4.9	Seelisches Wohlbefinden	78
4.10	Funktionsfähigkeit.....	79
4.11	Zusätzliche Faktoren.....	80
4.12	Zusätzliche Faktoren außerhalb des Scores.....	82
4.13	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS)	85
4.13.1	Einfluss des Follow-ups (Zeit nach Transplantation)	86
4.13.2	Einfluss des Geschlechts.....	88
4.13.3	Einfluss des Alters	88
4.13.4	Einfluss der HLA-Übereinstimmung (match/ mismatch)	88
4.13.5	Einfluss der chronischen Graft-versus-Host-Reaktion (cGvHD)	89
4.13.6	Einfluss der primären oder sekundären Myelofibrose.....	89
4.13.7	Einfluss eines Rezidiv und Erreichen der kompletten Remission	90
4.14	MPN-SAF Fragebogen (Fragen die nicht im MPN-SAF TSS berücksichtigt wurden).....	91
4.15	Vergleich der FACT-G Ergebnisse mit einer Normalbevölkerung.....	92
4.15.1	Körperliches Wohlbefinden.....	93
4.15.2	Soziales Wohlbefinden (Verhältnis zu Freunden, Bekannten und ihrer Familie)	94
4.15.3	Seelisches Wohlbefinden	95
4.15.4	Funktionsfähigkeit.....	95
4.15.5	FACT-G	96
5	Diskussion	97

5.1	Einleitung zur Diskussion.....	97
5.2	Limitationen der Studie.....	97
5.3	Darstellung der Vergleichsstudien	99
5.4	FACT-BMT Fragebogen	103
5.4.1	Untergruppen des FACT-BMT	105
5.4.2	Lebensqualität und Länge des Follow-ups (FACT-BMT)	107
5.4.3	Lebensqualität und das Geschlecht (FACT-BMT).....	111
5.4.4	Lebensqualität und das Alter (FACT-BMT)	113
5.4.5	Lebensqualität und die HLA-Übereinstimmung (match/ mismatch)	116
5.4.6	Lebensqualität und die chronische GvHD (FACT-BMT)	117
5.4.7	Lebensqualität und primäre oder sekundäre Myelofibrose	119
5.4.8	Lebensqualität und Einfluss eines Rezidivs oder Erreichen der kompletten Remission	120
5.4.9	Lebensqualität im Vergleich mit einer Normalbevölkerung	120
5.5	MPN-SAF Fragebogen.....	124
5.5.1	Einfluss des Alters	129
5.5.2	Einfluss des Geschlechts	130
5.5.3	Einfluss der primär en oder sekundären Myelofibrose	130
5.5.4	Einfluss des Follow-ups	131
5.5.5	Einfluss der HLA-Übereinstimmung (match/ mismatch).....	131
5.5.6	Einfluss der chronischen GvHD (cGvHD)	132
5.5.7	Einfluss eines Rezidiv und Erreichen der kompletten Remission.....	132
6	Zusammenfassung.....	133
6.1	Abstract.....	134
7	Ausblick	136
8	Abkürzungsverzeichnis	137
9	Abbildungsverzeichnis	139
10	Tabellenverzeichnis	140
11	Literaturverzeichnis	141
12	Anhang.....	150
12.1	FACT-BMT Fragebogen	150
12.2	MPN-SAF-Fragebogen	153
12.3	FACT-BMT Scoring Guidelines	156

12.4	Ethikvotum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg	159
13	Danksagung.....	161
14	Eidesstattliche Versicherung	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 Einleitung

Die primäre Myelofibrose (PMF) gehört zu den myeloproliferativen Erkrankungen und zählt mit einer Inzidenz 1:100 000 Einwohner pro Jahr zu den seltenen chronischen Erkrankungen des Knochenmarks (Tefferi 2000). Zum aller ersten Mal wurde die PMF im Jahr 1879 von Gustav Heuck diagnostiziert (Lichtman 2005). Seitdem gibt es viele Synonyme die an Stelle des Namens Myelofibrose verwendet werden, dazu gehören die Bezeichnungen idiopathische Myelofibrose (IMF), Ostemyelofibrose (OMF) und chronisch idiopathische Myelofibrose (CIMF) (Döhner und Griesshammer 2012).

Wegen eines langen asymptomatischen Anfangsstadiums kommt es häufig erst nach längerem Bestehen der Erkrankung zur zufälligen Diagnosestellung anhand von auffälligen Blutbildveränderungen und körperlichen Untersuchungsbefunden. (Döhner und Griesshammer 2012). Ist die Myelofibrose (MF) weiter fortgeschritten und befindet sich bereits in der fibrotischen Phase, werden die Patienten anämisch aufgrund der eingeschränkten Blutbildung. In der Folge kommt es durch Ausschüttung von Zytokinen zur Anregung der Neovaskularisation, was sich in einer extramedullären Hämatopoese und daraus folgenden Hepatosplenomegalie äußert (Reilly et al. 2012). Bei den betroffenen Patienten kommt es durch diese klinischen Manifestationen zu starken Beschwerden, die sich vor allem durch Fatigue, Juckreiz, Nachtschweiß, Fieber, ein frühes Völlegefühl, Knochenschmerzen und Abgeschlagenheit äußern. Diese Symptome können zu einem hohen Leidensdruck führen, und es resultiert aus ihnen häufig eine deutliche Beeinträchtigung und Minderung der Lebensqualität (Mesa et al. 2009). Der Schweregrad der Symptome wird verglichen mit denen fortgeschrittener Krebserkrankungen, welche zur starken Einbuße von Lebensqualität führen (Harrison et al. 2013a).

Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) erweist sich für Patienten die an MF erkrankt sind bisher als einzige Möglichkeit der Heilung. Die bisherigen medikamentösen Therapieansätze gelten als rein symptomatische Therapien (Tefferi 2011).

Die Vorbereitung der Patienten auf die SZT (Konditionierung), die allogene SZT selbst, als auch die Nachbehandlung beinhalten neben einer hohen Morbidität und Mortalität auch die Entstehung unerwünschter somatischer und psychischer Nebenwirkungen (Infektionen/ GvHD/ Transplantatabstoßung etc.). Daher stellt sich zwingend die Frage

inwiefern die Lebensqualität der Patienten durch diese Therapie beeinträchtigt wird, und ob dann diese für die Patienten in der Gesamtschau überhaupt einen Zugewinn bedeutet.

Auch für Patienten mit MF ist die Auseinandersetzung mit dem Thema Lebensqualität besonders wichtig, damit nicht nur das Outcome aus medizinischer Sicht beurteilt wird, sondern auch aus Sicht des Patienten die Ergebnisse der Therapie erfasst werden. Insbesondere bei Patienten mit einer geringen medianen Überlebenszeit, wie in dieser vorliegenden Untersuchung bei MF oder auch anderen, ähnlich schwerwiegenden Erkrankungen, wie zum Beispiel Krebserkrankungen, sollte die Veränderung der Lebensqualität, die durch die Erkrankung selbst als auch durch die Therapie verursacht wird, besonders berücksichtigt werden (Tefferi 2000). Der Patient ist nicht nur von der Krankheit betroffen sondern ist häufig auch psychosozial belastet, was Auswirkung auf ihn und seinen gesundheitlichen Status hat. Mit der Messung der Lebensqualität kann das erfasst werden und zur Verbesserung der Therapiebewertung und letztlich auch der resultierenden somatischen und psychischen Gesundheit führen (Bullinger 2006). Die alleinige Heilung einer Erkrankung ohne Berücksichtigung anderer Faktoren führt nicht immer allein direkt zum besseren Wohlbefinden des Patienten. Insbesondere die Symptome der Erkrankung und die Therapie können die Qualität des Lebens erheblich einschränken, sodass die alleinige Beobachtung des somatischen Therapieerfolgs nicht die vollkommene Lösung für den Patienten ist.

In den letzten Jahren wurde längst der Fokus verstärkt auf die Lebensqualität der Patienten gerichtet. Diverse internationale Studien über die Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit hämatopoetischen Erkrankungen nach allogener SZT wurden publiziert (Bevans et al. 2006; Bieri et al. 2008; Heinonen et al. 2001b; Gruber et al. 2003).

Im Vergleich zu diesen Studien zeichnet sich die vorliegende Studie besonders dadurch aus, dass nur Patienten mit Myelofibrose (MF) nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) untersucht wurden. Bisher ist keine weitere Studie vorhanden, die zur Untersuchung der Lebensqualität ihr Patientenkollektiv auf MF-Patienten mit allogener SZT beschränkt hat. In dieser Arbeit soll retrospektiv die Lebensqualität von MF-Patienten nach allogener SZT mittels des Functional-Assessment of Cancer Therapy Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) Fragebogens und des Myeloprolifera-

tive Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) Fragebogens gemessen werden. Ebenfalls soll überprüft werden, ob weitere soziodemographische oder medizinische Variablen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Abschließend soll die Lebensqualität der Patienten dieser Studie mit einer Normalbevölkerung aus der Literatur verglichen werden.

1.1 Definition

Die primäre Myelofibrose (PMF) ist eine maligne, chronische Erkrankung des Knochenmarks. Es handelt sich um eine klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen und fällt in der WHO-Einteilung unter die myeloproliferativen Neoplasien (Thiele und Kvasnicka 2009; Ayyappan et al. 2012). Nach der WHO-Klassifikation gehören die folgenden Erkrankungen zu den MPN (Tefferi und Vardiman 2008):

2008 WHO Klassifikationsschema für Myeloische Neoplasien:

1. Akute myeloische Leukämie (AML)
2. Myelodysplastische Syndrome (MDS)
3. Myeloproliferative Neoplasien (MPN)
 - 3.1 Chronisch myeloische Leukämie (CML)
 - 3.2 Polycythaemia vera (PV)
 - 3.3 Essentielle Thrombozythämie (ET)
 - 3.4 Primäre Myelofibrose (PMF)
 - 3.5 Chronisch neutrophile Leukämie
 - 3.6 Chronisch eosinophile Leukämie
 - 3.7 Hypereosinophilies Syndrom
 - 3.8 Mastzellerkrankungen
 - 3.9 MPNs, nicht klassifizierbar

(Tefferi und Vardiman 2008)

Zu beachten ist, dass man zwischen einer primären und sekundären Myelofibrose unterscheiden kann. Myelofibrose (MF) kann nicht nur de novo entstehen, sondern auch sekundär durch eine vorangegangene Erkrankung an Polycythaemia vera (PV) oder einer Erkrankung an essentieller Thrombozythämie (ET) (Reilly et al. 2012).

Die sekundäre Myelofibrose macht ca. 10% aller MF Fälle aus. 25-50% zuvor an PV erkrankten Patienten entwickeln eine post-PV MF und 2-3% an ET Erkrankte entwickeln eine post-ET MF (Barosi 1999).

Zusammen mit der PV und der ET gehört die PMF zu den BCR-ABL negativen Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) (Tefferi und Vardiman 2008).

Die MF ist eine chronische Krankheit der Stammzellen, die fortschreitend zu einer Fibrosierung des Knochenmarks führt (Mesa et al. 2011a).

Zu Beginn zeigt sich eine präfibrotische Phase, in der ein hyperzelluläres Knochenmark mit keinen oder wenigen Retikulinfasern zu sehen ist. Aus der präfibrotischen Phase entwickelt sich schrittweise die fibrotische Phase, in der eine deutliche Fibrose durch die Ausbildung von Retikulin und Kollagenfasern zu erkennen ist und häufig mit einer Osteosklerose einhergeht (Thiele 2009). Durch die Fibrosierung des Knochenmarks wird die extramedulläre Hämatopoese gefördert (Thiele 2009). Zusätzlich kommt es zu einer Ausschüttung von Zytokinen die die Neovaskularisation anregen (Reilly et al. 2012).

Bei den myeloproliferativen Erkrankungen handelt es sich dabei um eine neoplastisch bedingte Myelofibrose, als eine nicht-klonale Reaktion auf eine klonale Proliferation der Megakaryozyten oder Granulozyten (Mesa et al. 2011a).

1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der primären Myelofibrose (PMF) beträgt derzeit 0,5-1,5 pro 100.000 Einwohner/ Jahr und gehört damit zu den seltenen Erkrankungen (Mehta et al. 2013; Tefferi 2000). In der Klasse der myeloproliferativen Erkrankungen (MPN) ist die PMF zusammen mit der post-ET MF und der post-PV MF die am seltensten auftretende Krankheit. (Mehta et al. 2013)

Eine PMF manifestiert sich bei den Patienten meist erst jenseits des 50. Lebensjahres (Barosi 1999). Das durchschnittliche Alter zum Zeitraum der Diagnosestellung beläuft sich auf 65 Jahre, dabei ist jedoch zu beachten, dass 20% der Patienten jünger als 56 Jahre sind und 11% sogar jünger als 46 Jahre (Tefferi 2000). In sehr seltenen Fällen kann die PMF auch bei Kindern auftreten (Domm et al. 2009). Die PMF bei Kinder verläuft häufig sehr aggressiv und invasiv und weist im Gegensatz zu den Erwachsenen keine oder eine nur sehr geringe Splenomegalie auf (Barosi 1999). Es wird eine familiäre Häufung beim Auftreten von PMF beschrieben (Barosi 1999).

Betrachtet man das Geschlecht, sind Männer und Frauen annähernd gleich häufig von MF betroffen (Tefferi 2000; Harrison et al. 2013a). In Bezug auf die Weltbevölkerung ließ sich feststellen, dass Afroamerikaner und Asiaten deutlich seltener betroffen sind als weiße Europäer und Nordamerikaner (Rollison et al. 2008).

Die mediane Überlebenszeit beläuft sich auf 3,5 bis 5,5 Jahre und ist damit sehr niedrig im Vergleich zu anderen MPN. Hierbei ist zu beachten, dass die Überlebenszeit von weiteren Risikofaktoren beeinflusst wird (Tefferi 2000).

1.3 Klinische Befunde und Diagnosesicherung

Die PMF verläuft im Anfangsstadium häufig asymptomatisch, sodass die Diagnose zufällig und meist erst sehr spät gestellt wird (Döhner und Griesshammer 2012). Ein Drittel der PMF-Patienten über 60 Jahre sind zum Zeitpunkt der Diagnose asymptomatisch (Barosi 1999).

Zu den ersten Symptomen gehören häufig die konstitutionellen Symptome Kachexie, Nachtschweiß, leichtes Fieber und Gewichtsverlust. Diese Frühsymptome können auftreten und sich in sehr unterschiedlicher Ausprägung darstellen (Tefferi 2000). Zu Beginn fallen bei Routineuntersuchungen zunächst meist Blutbildveränderungen auf mit Granulozyten- und Megakaryozytenproliferation und Erhöhung der Thrombozytenzahl (Mesa et al. 2011a).

Um mit Sicherheit eine Diagnose stellen zu können, muss eine Knochenmarksbiopsie gewonnen werden (Tefferi 2013b). Die WHO gibt folgende Kriterien vor, um die sichere Diagnose einer PMF stellen zu können (Vardiman et al. 2009). Hierbei wird zwischen Minor- und Majorkriterien unterschieden (siehe Tab. 1):

Tab. 1 WHO-Kriterien zur Diagnosestellung der primären Myelofibrose (PMF)

Majorkriterien: (alle 3 Kriterien müssen erfüllt sein)	Minorkriterien: (mindestens 2 Kriterien müssen erfüllt sein)
<p>1. Knochenmarksbefund:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Megakaryozytäre Proliferation und Atypien¹, mit Retikulinfaser vermehrung und Kollagenfibrose • Ohne Fibrosierungsnachweis: Megakaryozytenveränderungen und erhöhte Knochenmarks-zellularität, granulozytäre Proliferation und ggf. verminderte Erythropoese <p>2. Ausgeschlossen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CML, PV, MDS, und andere Knochenmarksneoplasien <p>3. Nachweis einer JAK2V617F- oder MPLW515K/L- Mutation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ohne Vorliegen einer Mutation kein Anhalt für eine reaktive Fibrose 	<p>1. Leukoerythroblastisches Blutbild²</p> <p>2. LDH-Erhöhung²</p> <p>3. Anämie²</p> <p>4. palpable Splenomegalie²</p>

¹ kleine bis große Megakaryozyten mit verschobener Kern- / Plasmarelation, hyperchromatischen, hyperlobulierten chromatindichte Kerne

² in frühen Stadien keine oder grenzwertige Ausprägung möglich
 (Vardiman et al. 2009)

Für die Diagnosestellung einer post-PV MF oder post-ET MF hat die International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) folgende Diagnosekriterienliste herausgegeben (siehe Tab. 2 und 3) (Barosi et al. 2007):

Tab. 2: Diagnosekriterien der IWG-MRT für die post-PV MF

Post-PV-MF Erforderliche Kriterien: (alle 2 Kriterien müssen erfüllt sein)	Zusätzliche Kriterien: (mindestens 2 müssen erfüllt sein)
1. Vorherige Diagnose einer PV nach WHO-Kriterien 2. Knochenmarksfibrose Grad 2-3 ¹ oder Grad 3-4 ²	1. Anämie 2. Leukoerythroblastisches Blutbild 3. zunehmende tastbare Splenomegalie um mindestens 5 cm, oder neu aufgetretene tastbare Splenomegalie 4. LDH-Erhöhung 5. Entwicklung von mindestens 1 der folgenden 3 konstitutionellen Symptome: <ul style="list-style-type: none"> • Nachtschweiß, • Fieber (>37,5 °C), • Gewichtsverlust >10% in letzten 6 Monaten

¹ nach der Europäischen Klassifikation

² nach der Standardklassifikation

(Barosi et al. 2007)

Tab. 3: Diagnosekriterien der IWG-MRT für die post-ET MF

Post-ET MF Erforderliche Kriterien: (alle müssen erfüllt sein)	Zusätzliche Kriterien: (mindestens 2 müssen erfüllt sein)
1. Vorherige Diagnose einer ET nach WHO-Kriterien 2. Knochenmarksfibrose Grad 2-3 (auf einer Skala 0-3) ¹ oder Grad 3-4 (auf einer Skala von 0-4) ²	1. Anämie und Abnahme des Hämoglobinwertes um mindestens 2 mg/ ml 2. Leukoerythroblastisches Blutbild 3. zunehmende tastbare Splenomegalie um mindestens 5 cm, oder neu aufgetretene tastbare Splenomegalie 4. LDH-Erhöhung 5. Entwicklung von mindestens 1 der folgenden 3 konstitutionellen Symptome: <ul style="list-style-type: none"> • Nachtschweiß, • Fieber (>37,5 °C), • Gewichtsverlust >10% in letzten 6 Monaten

¹ nach der Europäischen Klassifikation

² nach der Standardklassifikation

(Barosi et al. 2007)

Je nach Ausprägung und Fortschritt der Erkrankung zeigt sich klassischerweise im klinischen Bild eine starke Splenomegalie, eine progrediente Anämie, ein leukoerythroblastisches Blutbild mit Leukopenie oder Leukozytose, Thrombozytose oder Thrombopenie und die typische B-Symptomatik mit Nachtschweiß, Fieber und Ge-

wichtsverlust, sowie Thrombosen, Fatigue und Knochenschmerzen. MF-Patienten leiden auch unter Blutungen, neben Gewichtsverlust und Dyspnoe (Thiele 2009). Der Schweregrad der Symptomatik von MF-Patienten ist zu vergleichen mit der von Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und kann daher zu einer starken Minderung der Lebensqualität führen (Harrison et al. 2013a).

1.3.1 Blutbild und Anämie

Typisch für das leukoerythroblastische Blutbild sind Vorstufen von Erythropoese und Granulopoese (Thiele und Kvasnicka 2005). Die Erythrozyten im peripheren Blut sind Aniso- und Poikilozyten und typischerweise lassen sich Erythrozyten in Tränentropfenform finden, auch „Tear drop cells“ oder Dakrozyten genannt (Barosi 1999).

In vorangegangenen Studien wird häufig beschrieben, dass die PMF-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose anämisch sind (Barosi 1999; Guglielmelli und Vannucchi 2013). In den Publikationen unterscheiden sich die Angaben zu dem prozentualen Anteil der anämischen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose jedoch nicht unerheblich. Barosi et al. schreiben, dass 50-80% der Patienten zum Diagnosezeitpunkt eine leichtgradige Anämie aufweisen, wobei es sich in den meisten Fällen um eine normozytäre Anämie handelt (Barosi 1999). Guglielmelli et al. hingegen sprechen nur von 35% der Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung anämisch sind (Guglielmelli und Vannucchi 2013). Zusätzlich wird die Anämie bei Diagnosestellung laut IPSS als negativer prognostischer Faktor gewertet (Guglielmelli und Vannucchi 2013).

Insgesamt weisen 25% eine schwere Anämie mit einem Hämoglobinwert unter 8 g/dL auf (Barosi 1999). Es ist zu beachten, dass sich bei der ersten Untersuchung des Blutes häufig eine große Variabilität der Ergebnisse zwischen den PMF-Patienten ergibt. Ebenfalls bei den Knochenmarksbiopsien konnte gezeigt werden, dass zu Beginn eine große Heterogenität der Befunde erkennbar ist, von nur minimaler Retikulinfaservermehrung hin bis zu einer starken Fibrosierung des Knochenmarks (Thiele 2009).

Die Hauptursachen für die Anämie liegen sowohl in der gestörten und ineffektiven Hämatopoese, als auch einer Hypoplasie der Erythrozyten (Tefferi et al. 2000). Hinzu kommt, dass im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf die Splenomegalie zusammen mit der Knochenmarksfibrosierung die Anämie verstärkt (Tefferi et al. 2000). Zum Diagnosezeitpunkt findet man im Blut bei 37% eine Thrombozytopenie und bei 28% der Fälle

eine Thrombozytose. Die Thrombozytopenie ist multifaktoriell bedingt, hierbei spielen insbesondere das Versagen des Knochenmarks und der Hypersplenismus eine Rolle (Barosi 1999).

1.3.2 Extramedulläre Hämatopoese und Splenomegalie

Aufgrund der gestörten Blutbildung im Knochenmark kommt es zur extramedullären Hämatopoese, die häufig in der Leber und der Milz stattfindet, und meist mit einer massiven Splenomegalie, Hepatomegalie und portalen Hypertension einhergeht (Harrison et al. 2013a), (Mesa et al. 2013b). 80-100% der Patienten weisen eine Splenomegalie zum Zeitpunkt der Diagnose auf, bei 10% ist diese sogar massiv (Barosi 1999). Die Splenomegalie ist die Ursache für mehrere zentrale Symptome, über die Patienten mit PMF klagen. Dazu zählen vor allem ein Völlegefühl, Oberbauchbeschwerden, Übelkeit und Appetitlosigkeit (Mesa 2009).

Eine Hepatomegalie wird bei fast 50% der Patienten diagnostiziert (Thiele 2009). Neben den aufgeführten charakteristischen Symptomen kann die PMF ebenfalls eine Ursache für viele andere Symptome und Folgeerkrankungen sein. Dazu gehören eine akute Herztamponade, Hämaturie, Rückenmarkskompression, Pleuraergüsse, Lungenversagen und dermale Effloreszenzen wie Papeln (Barosi 1999).

1.4 Differentialdiagnosen

Zu den Differentialdiagnosen der primären Myelofibrose (PMF) zählen die chronisch myeloische Leukämie (CML), Myelodysplastische Syndrome, die chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML), die akute myeloische Leukämie (AML) und lymphatische Neoplasien. Auch zu beachten als Differentialdiagnosen sind reaktive Knochenmarksfibrosen nicht klassifizierbarer Neoplasien (Tefferi 2011), (Döhner und Griesshammer 2012).

Nicht außer Acht gelassen werden sollte auch die Möglichkeit, dass bei einer starken Fibrosierung des Knochenmarks auch eine Knochenmarkskarzinose vorliegen kann, die durch die Infiltration eines malignen Tumors in das Knochenmark verursacht wird (Kuter et al. 2007). Ebenso kann auch ionisierende Strahlung als Auslöser einer Fibrose

des Knochenmarks bewirken. Andere hämatologische Erkrankungen, wie Myelodysplasien und die systemische Mastozytose, sind ebenfalls in der Lage mit einer Knochenmarksfibrose einherzugehen (Döhner und Griesshammer 2012).

In der folgenden Tabelle (Tab. 4) sind die wichtigsten Differentialdiagnosen der PMF aufgeführt:

Tab. 4: Differentialdiagnosen der primären Myelofibrose (PMF)

<ul style="list-style-type: none">• ET, PV oder CML• Reaktive Knochenmarksfibrose• Knochenmarkskarzinose durch Tumorinfiltration• Systemische Mastozytose• Myelodysplastisches Syndrom• Haarzelleukämie• Idiopathisch nach interstitielle Myelitis oder lokal durch Strahlung• Markfibrose durch Kollagenosen, Tuberkulose• Akute Myelofibrose bei akuter megakaryozytärer Leukämie

(Döhner und Griesshammer 2012)

1.4.1 Essentielle Thrombozythämie (ET)

Die essentielle Thrombozythämie oder auch primäre Thrombozythämie genannt, gehört nach der WHO Einteilung zum Formenkreis der myeloproliferativen Neoplasien (MPN) (Tefferi und Vardiman 2008). Die Inzidenz der ET beläuft sich auf 1,5 pro 100.000 Einwohner/ Jahr (Johansson 2006).

Ebenso wie bei der Polycythaemia vera (PV) und der primären Myelofibrose (PMF) kann in ungefähr 50-60% der Patienten die JAK2 Mutation nachgewiesen werden (Santos und Verstovsek 2012). Charakteristisch für die ET ist die beständige Erhöhung der peripheren Thrombozytenzahl. Blutungen und thrombotische Ereignisse, aufgrund der erhöhten Thrombozytenzahl und ihrer dadurch wahrscheinlich gestörten Funktion, zählen zu den häufigsten Symptomen der ET-Patienten. Des Weiteren kann es auch

zu vasomotorischen Störungen wie Kopfschmerzen, Sehstörungen und Benommenheit kommen (Tefferi 2013a).

Zur Diagnose der ET müssen die folgenden vier Kriterien vorliegen (Vardiman et al. 2009):

1. Plättchenanzahl anhaltend $\geq 450 \times 10^9/L$
2. Knochenmarksbiopsie mit hauptsächlichlicher Megakaryozytenproliferation und vielen vergrößerten reifen Megakaryozyten
3. JAK2V617F Mutation oder andere klonale Marker, bei nicht vorhandener JAK2V617F Mutation darf kein Nachweis einer reaktiven Thrombozytose vorliegen
4. Ausschluss einer primären Myelofibrose, Polycythaemia vera, BCR-ABL1-positive Chronischen myeloischen Leukämie, myelodysplastischer Syndrome oder Myeloischen Neoplasien nach WHO-Kriterien

Therapeutisch stehen verschiedene Mittel zur Verfügung, um die Symptome und Begleiterscheinungen der ET zu mindern. Bei Niedrigrisikopatienten wird die Gabe von Aspirin empfohlen, um die Thrombozytenaggregation zu hemmen und venösen Thrombosen vorzubeugen so, wie es bei PV-Patienten der Fall ist (Tefferi 2013a). Bei Hochrisikopatienten ist es angebracht mit einer zytoreduktiven Therapie zu beginnen, erste Wahl ist hier bisher Hydroxyharnstoff. Bei einer Unverträglichkeit von Hydroxyharnstoff oder ineffektiver Therapie mit Hydroxyharnstoff stehen als Alternative Anagrelid, Interferon- α und Busulfan zur Verfügung (Tefferi 2013a). Eine ET kann bei weiterem Fortschritt der Erkrankung ebenso wie eine PV in eine MF übergehen (post-ET MF) (Barosi et al. 2007).

1.4.2 Polycythaemia vera (PV)

Die Polycythaemia vera (PV) gehört zusammen mit der primären Myelofibrose (PMF) und essentiellen Thrombozythämie (ET) zu den seltenen myeloproliferativen Erkrankungen (MPN) (Tefferi 2011). Die jährliche Inzidenz der PV beträgt in etwa 2 pro

100.000 Personen. (Johansson 2006) Es lässt sich eine autonome Produktion fester Blutbestandteile (v.a. Erythrozyten) nachweisen, die unabhängig von der normal regulierten Erythropoese stattfindet. Im Blutbild lässt sich ein leichtes bis starkes Übermaß an normochromen, normozytären Erythrozyten erkennen. Häufig wird die verstärkte Erythropoese auch von einer verstärkten Granulopoese und Thrombopoese begleitet (Thiele 2009).

In 96% der PV-Patienten kann die JAK2V617 Mutation nachgewiesen werden, weshalb der Nachweis der JAK2V617 Mutation auch als Majorkriterium zur Diagnosestellung gehört. Besteht der Verdacht einer PV mit erhöhten Serumerythropoetinwerten, aber die JAK2 Mutation ist nicht vorhanden, kann eine PV ausgeschlossen werden (Tefferi 2013a; Thiele 2009).

Die Kriterien zur Diagnose einer PV sind im Folgenden aufgelistet (Thiele und Kvasnicka 2009):

Majorkriterien:

1. Nachweis der JAK2V617 Mutation oder einer der funktionell gleichen JAK2 Exon 12-Mutationen
2. Hämoglobinwert > 18,5 g/dl bei Männern; Hämoglobinwert >16,5 g/dl bei Frauen, oder andere Evidenz für ein erhöhtes Volumen an Erythrozyten

Minorkriterien:

1. Knochenmarksbiopsie mit Hyperzellularität und erhöhter Proliferation aller drei Zellreihen, Erythrozyten, Granulozyten, Megakaryozyten
2. Serumerythropoetinspiegel unterhalb der empfohlenen Normgrenze
3. In vitro Bildung endogener erythroider Kolonien

Um die Diagnose einer PV stellen zu können müssen beide Majorkriterien und ein Minorkriterium vorliegen, oder das erste Majorkriterium und zwei Minorkriterien müssen zutreffen (Thiele und Kvasnicka 2009).

Aufgrund der verstärkten Erythropoese weisen die Patienten einen hohen Hämatokrit auf, was häufig thromboembolische Komplikationen wie arterielle oder venöse Gefäßverschlüsse und Mikrozirkulationsstörungen mit sich bringt. In Langzeitstudien

konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz von thromboembolischen Komplikationen bei 20-40% liegt (Lengfelder 2013). Die Therapie der PV besteht darin die thromboembolischen Ereignisse und die Gefahr des Übergangs in eine MF oder eine akute myeloische Leukämie (AML) so gering wie möglich zu halten. Dafür besteht die Therapie aus regelmäßigen Aderlässen, niedrig dosiertem Aspirin und Hydroxyurea bei Hochrisikopatienten (Tefferi 2013a).

Kommt es zur weiteren Progression der PV mit Entwicklung einer zunehmenden Splenomegalie, einem leukoerythroblastischem Blutbild, und Fibrosierung des Knochenmarks, entwickelt sich am häufigsten eine post-PV MF mit den Symptomen und klinischen Befunden die auch eine PMF aufweist (Thiele 2009; Levine und Gilliland 2008).

1.5 Risikostratifizierung und Prognose

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF) ist mit 69 Monaten (3,5 bis 5,5 Jahren) sehr niedrig und hat die schlechteste Prognose unter den myeloproliferativen Neoplasien (Döhner und Griesshammer 2012; Harrison et al. 2013a). Um zu ermitteln welche Patienten von einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) profitieren würden, wurden in den letzten 20 Jahren diverse Prognosesysteme entwickelt. Zu den älteren Prognosesystemen gehören der Cervantes, Lille und Dupriez Score (Ballen 2012). Die International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) hat den aktuelle Risiko-Score, das International Prognostic Scoring System (IPSS), erstellt. Er unterscheidet vier Risikogruppen und bezieht sich dabei auf fünf verschiedene Faktoren, um das Überleben vom Zeitpunkt der Diagnose aus zu schätzen (Tefferi 2011). Dazu zählen die folgenden Faktoren (Cervantes et al. 2009):

1. Alter > 65 Jahre
2. Konstitutionelle Symptome
3. Hb < 10 g/dl
4. Leukozyten > 25 G/l
5. periphere Blastenzahl \geq 1%

Der Score eines Patienten kann minimal 0 und maximal 5 Faktoren erreichen. Je nachdem wie viele Faktoren ein Patient erfüllt wird er, wie in Tabelle 5 beschrieben, einer Risikogruppe zugewiesen (Cervantes et al. 2009):

Tab. 5: IPSS Risikogruppen bei primärer Myelofibrose

Risikogruppe	Anzahl Faktoren	Medianes Überleben in Jahren
niedrig	0	11,3
intermediär-1	1	7,9
intermediär-2	2	4
hoch	≥3	2,3

Das IPSS wurde weiterentwickelt zum Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS), mit welchem zu jedem Zeitraum der Erkrankung das Risiko evaluiert werden kann im Gegensatz zum IPSS, dass nur zum Zeitpunkt der Erstdiagnose angewandt werden kann. Das DIPSS berücksichtigt die gleichen Variablen wie das IPSS und lässt sich folgendermaßen berechnen (siehe Tab.6) (Passamonti et al. 2010):

Tab. 6: DIPSS Score

Variablen	Score-Werte		
	0	1	2
Alter	≤65	>65	
Leukozyten (G/l)	≤25	>25	
Hb (g/dl)	≥10		<10
Blasten im PB (%)	<1	≥1	
Konstitutionelle Symptome	nein	ja	

0 Punkte = niedriges Risiko, 1-2 Punkte = Intermediärrisiko 1, 3-4 Punkte = Intermediärrisiko 2, 5-6 Punkte = Hochrisiko

Es wurde versucht mittels weiterer Untersuchungen festzustellen, ob es noch weitere Parameter gibt um das Risiko und die Prognose besser abschätzen zu können. Somit wurde aus dem DIPSS das DIPSS plus entwickelt das aus 8 Variablen besteht (siehe Tab. 7) (Gangat et al. 2011). Neben den bisherigen 5 Faktoren aus dem DIPSS werden 3 weitere negativen prognostischen Faktoren als weitere Risikofaktoren berücksichtigt: Transfusionsbedürftigkeit, Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/L$ und ein ungünstiger Karyotyp (Tefferi 2013b; Ballen 2012; Gangat et al. 2011).

Tab. 7: DIPSS Plus

Anzahl negativer prognostischer Faktoren	Risikogruppe
0	niedrig
1	intermediär-1
2-3	intermediär-2
≤ 4	hoch

(Gangat et al. 2011), (Tefferi 2013b), (Ballen 2012)

Es wird empfohlen das DIPSS Plus ebenfalls für post-ET MF und post-PV MF Patienten zu nutzen, auch wenn dieses Scoring System noch nicht dafür validiert ist (Reilly et al. 2012).

1.6 Kurative Therapie der Myelofibrose

Unter den bisherigen Therapieoptionen der Myelofibrose (MF) gibt es noch keine medikamentöse Therapie, die Effekte auf das Gesamtüberleben von MF-Patienten hat. Jeglicher medikamentöser Therapieansatz ist bisher palliativ (Barosi 1999), (Tefferi 2011). Potenziell kurativ wirksam ist bisher einzig die Entfernung der abnormalen klo-

nalen hämatopoetischen Stammzellen mittels Chemotherapie und anschließender allogener Stammzelltransplantation (SZT) (Barosi 1999). Welche Therapie angewandt wird ist abhängig von den Risikofaktoren und dem Zustand des Patienten, denn eine allogene SZT geht mit einer hohen Rate an Morbidität und Mortalität einher (Vannucchi et al. 2013). Wie in Kapitel 1.5 beschrieben, kann das Risiko der Patienten eingestuft werden und mittels dieses Prognose-Scores entschieden werden, welche Therapie sich als sinnvoll und effektiv ergibt.

1.6.1 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Das Ziel einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (SZT) ist es das gestörte lymphohämatopoetische System eines Empfängers durch das eines gesunden Spenders zu ersetzen (Harrison et al. 2009, S. 890–891). Bei einer SZT werden alle Zellen der roten Reihe, Granulozyten, Thrombozyten, B- und T-Lymphozyten und Zellen des Makrophagensystems ersetzt. Die neuen Zellen des Spenders sollen im Körper des Empfängers anwachsen und die Aufgaben der vorherigen, gestörten Zellen übernehmen (Harrison et al. 2009, S. 890–891).

Die Gewinnung der hämatopoetischen Stammzellen kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Es besteht die Möglichkeit mittels Beckenkammsbiopsien die Stammzellen aus dem Knochenmark zu entnehmen oder die Stammzellen aus dem Blut des Spenders mittels Leukapherese zu gewinnen (Trenschel et al. 2001).

Bei Transplantationen mit Blutstammzellen erhält der Empfänger eine höhere Anzahl an Stammzellen, was einen beschleunigten hämatologischen Wiederaufbau mit sich bringt (Trenschel et al. 2001). Der Gebrauch der Leukapherese zur Gewinnung der Stammzellen hat sich in den letzten Jahren durchgesetzt und wird zukünftig die Knochenmarkstransplantation überwiegend ablösen (Einsele und Kanz 1999; Trenschel et al. 2001). Bevor ein Patient eine SZT erhält wird er einer speziellen Vorbehandlung unterzogen, der Konditionierung. Die Konditionierung soll mit ihrer zytotoxischen Wirkung dazu dienen das erkrankte Knochenmark zu zerstören, sodass dies selbst keine eigenen Zellen mehr produzieren kann, um eine Transplantatabstoßung (Graft failure) bei allogener SZT zu verhindern (Trenschel et al. 2001). Die Konditionierung kann aus einer myeloablativen Chemotherapie kombiniert mit einer Strahlentherapie bestehen,

eine Hochdosischemotherapie beinhalten, oder eine dosisreduzierte Konditionierung sein (Reilly et al. 2012).

1.6.2 Allogene Stammzelltransplantation bei Myelofibrose

Erste Ergebnisse und Berichte über die kurative Wirkung einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) bei einzelnen Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF) wurden 1982 publiziert (Barosi 1999). Die erste erfolgreiche allogene, hämatopoetische SZT bei einem PMF-Patienten gelang im Jahr 1989 (Reilly et al. 2012). Obwohl eine allogene SZT die einzig bisher bekannte kurative Therapieoption ist mit der Möglichkeit der kompletten hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Remission, muss gut überlegt werden ob sie angewandt wird, insbesondere bei Patienten mit niedrig-Risiko MF (Tefferi 2011), (Ballen 2012). Bei einer voraussichtlichen medianen Überlebenszeit bei PMF von unter 5 Jahren können laut den derzeitigen Empfehlungen, die mit einer allogenen SZT verwandten Risiken, in Kauf genommen werden (Barbui et al. 2011).

Für Patienten mit Niedrig- oder Intermediärrisiko 1 gilt generell eine allogene SZT als nicht gerechtfertigt. Diese Patienten sollten nach der „Watch and Wait“ Strategie behandelt werden (Tefferi 2011). Je nach Risikofaktoren, Komorbiditäten und Status des Patienten sollte bei Vorhandensein eines HLA-identischen Geschwisterkindes oder nicht verwandtem Donor entschieden werden welche allogene SZT in Frage kommt (Reilly et al. 2012). Mit einer allogenen SZT können circa 50% der Patienten mit MF geheilt werden (Kröger et al. 2012).

Aufgrund der schlechten Prognose für Patienten mit einem Intermediärrisiko 2 oder Hochrisiko nach IPSS sollte derzeit eine allogene SZT in Erwägung gezogen werden (Mesa 2013; McLornan et al. 2012). Dazu sollten die Patienten möglichst nicht älter als 60-70 Jahre sein und einen transplantationsfähigen Zustand besitzen, da ein signifikant schlechteres Überleben mit einem Alter >55 Jahre und einem nicht HLA-identischen Spender einhergeht (Döhner und Griesshammer 2012), (Mesa 2013).

Es gibt bei der Vorbereitung einer allogenen SZT zwei Möglichkeiten der Konditionierung (Döhner und Griesshammer 2012):

1. Eine myeloablative Konditionierung bei der im Voraus eine Radiotherapie und eine Chemotherapie stattfinden.
2. Die Möglichkeit einer dosisreduzierten Konditionierung (RIC) (Döhner und Griesshammer 2012) Hierbei werden weniger starke Medikamente eingesetzt vor der hämatopoetischen SZT, z.B. Fludarabin (Reilly et al. 2012)

Eine myeloablative Konditionierung vor allogener SZT (1.) wird für Patienten unter 45 Jahren empfohlen, während eine allogene SZT mit RIC (2.) ein besseres Outcome bei Patienten über 45 Jahren haben. Patienten die älter als 65 Jahre alt sind können nach detaillierter Risikoabschätzung auch noch für eine allogene Transplantation in Frage kommen (McLornan et al. 2012; Reilly et al. 2012).

Die Überlebensrate nach allogener SZT beläuft sich auf circa 40-60% und es wird von Überlebenszeiten von über drei Jahren nach SZT berichtet (Kröger et al. 2009; Abelson et al. 2011; Ballen et al. 2010).

1.6.3 Autologe Stammzelltransplantation bei Myelofibrose

Autologe Stammzelltransplantationen (SZT) werden bei Patienten mit Myelofibrose (MF) nicht empfohlen, da bisher keine signifikante therapeutische Wirkung festgestellt werden konnte (Fruehauf et al. 2005). Bisher handelt es sich bei autologen SZT von MF-Patienten um experimentelle Therapien (Döhner und Griesshammer 2012).

1.6.4 Myeloablative Konditionierungsregime

Bei der myeloablativen Standardkonditionierung wird eine Hochdosischemotherapie oder die Kombination aus einer Chemotherapie und Radiotherapie gewählt. Die Ziele sind eine Suppression des Immunsystems und Myeloablation zu induzieren, und mittels einer antileukämischen Aktivität die kausale Erkrankung zu beseitigen. In Abhängigkeit der Grunderkrankung sollte entschieden werden welches Konditionierungsregime in Frage kommt (Kröger und Zander 2008, S. 76–80).

Bei Myelofibrosepatienten wird häufig Cyclophosphamid (120-200 mg/kg KG) in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung ((TBI) mit 8-14 Gy) angewandt oder Busulfan mit Cyclophosphamid kombiniert (Reilly et al. 2012).

1.6.5 Dosisreduzierte Konditionierung (RIC)

Das Ziel der Stammzelltransplantation (SZT) mit reduzierter Konditionierung (RIC) ist es mittels einer Immunsuppression das Immunsystem des Patienten herunterzufahren. Damit soll gewährleistet werden, dass das Transplantat nicht abgestoßen wird und gut anwachsen kann. Man geht davon aus, dass die Beseitigung der malignen Zellen im Knochenmark auch von einem Graft-versus-Myelofibrose-Effekt abhängig ist, der durch die Spender-T-Zellen ausgelöst wird (Döhner und Grieshammer 2012). Die RIC ist wesentlich weniger aggressiv im Vergleich zu einer myeloablative Standardkonditionierung. Die allogene SZT nach RIC geht mit einer niedrigeren Mortalität einher und bietet damit eine weitere Therapiemöglichkeit auch für ältere Patienten und ermöglicht erfolgreiche SZT bei Patienten im Alter von 60-70 Jahren (Zang und Deeg 2009), (Kröger et al. 2007).

Im Folgenden ist die Definition der RIC des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) beschrieben. Ein dosisreduziertes Konditionierungsregime sollte eine reversible Myelosuppression ermöglichen, eine reduzierte Regimebezogene Toxizität haben und eine höhere Inzidenz von gemischtem Chimärismus (Giralt et al. 2009). Auf dem dritten EBMT Workshop zum Thema „dosisreduzierte Konditionierung bei HSCT“ wurden weitere Kriterien festgelegt um zu definieren was ein dosisreduziertes Regime ausmacht (Bacigalupo 2004).

Dazu gehören die folgenden Punkte:

- Ganzkörperbestrahlung ≤ 200 cGy
- ≤ 8 mg/kg totale Busulfandosis
- ≤ 140 mg/m² totale Mephalandosis
- ≤ 10 mg/kg totale Thiotepadosis (Bacigalupo 2004).

Zum Einsatz kommen bei der RIC meist Fludarabin und Busulfan (Reilly et al. 2012). Eine Studie von Kröger et al. zeigt, dass es nach SZT mit RIC schnell zur Regression der Knochenmarksfibrose kommt und nach spätestens 360 Tagen alle Patienten eine komplette Remission erreicht haben (24 Patienten) (Kröger et al. 2007).

Eine 2009 publizierte Studie zum Thema SZT mit RIC untersuchte 103 MF-Patienten (medianes Alter 55 Jahre) die mit Fludarabin und Busulfan behandelt wurden. Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 67%. Insgesamt zeigte sich bei 27% eine akute GVHD Grad 2-4 und bei 43% kam es zu einer chronische GvHD (Kröger et al. 2009).

Auch Abelson et al. führten eine Studie durch mit Patienten die eine RIC vor SZT erhielten. Hier konnte man beobachten, dass das Überleben von Patienten mit RIC signifikant besser war als das der Patienten, die ein myeloablatives Regime vor SZT erhielten. Ebenfalls ergaben die Daten dieser Studie, dass Patienten die älter als 60 Jahre waren ein deutlich schlechteres Outcome hatten als jüngere Patienten (Abelson et al. 2011). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass reduzierte Konditionierungsregime mit einer Abnahme der Mortalität einhergehen, unabhängig von auftretenden Rezidiven und erfolgreiche SZT bei Patienten im Alter von 60-70 Jahren erlaubt (Zang und Deeg 2009).

1.7 Palliative Therapie bei Myelofibrose

1.7.1 Splenektomie

Die Rolle einer der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) vorausgehenden Splenektomie mit dem Ziel das Outcome der allogenen SZT zu verbessern, wird in diversen Publikationen kontrovers diskutiert. Im Review des British Journal of Hematology werden diverse Studienergebnisse beschrieben und letztendlich die Empfehlung ausgesprochen, dass eine Splenektomie als Routineeingriff vor allogener SZT nicht vorgenommen werden sollte (McLornan et al. 2012). Bei symptomatischer, therapierefraktärer Splenomegalie, bis zu 10 cm unter dem Rippenbogen tastbarer Milz, die unter Anwendung von Hydroxyurea sich nicht verbessert, symptomatischer portaler Hypertension (Aszites und Varizenblutungen) oder starker Kachexie ist jedoch eine Splenektomie indiziert (Tefferi 2011; Reilly et al. 2012; Barosi et al. 1998). Bei zunehmender, transfusionspflichtiger Anämie sollte gut überlegt werden, ob eine Splenektomie nicht einen positiven Nutzen für den Patienten haben könnte (Barosi et al. 1998). In einer retrospektiven Studie mit 26 PMF-Patienten, die im Zeitraum von 1979 bis 1995 eine offene Splenektomie erhielten, zeigte sich die Splenektomie bei allen überlebenden Patienten als eine effektive palliative Prozedur mit akzeptabler Morbidität.

Hauptindikationen zur Splenektomie waren eine progressive transfusionsabhängige Anämie, eine schmerzhafte Splenomegalie, oder hyperkatabolische Symptome, die mit einer Zytopenie assoziiert waren. Auch diese Studie kam zu dem Schluss, dass eine voranschreitende, transfusionsabhängige Anämie als Indikation für eine Splenektomie in Betracht gezogen werden sollte (Akpek et al. 2001).

Eine weitere Studie von Santos et al. (2013) aus dem MD Anderson Cancer Center mit 94 MPN-Patienten konnte zeigen, dass sich bei 47% der Patienten die Anämie, und bei 66% der Fälle die Thrombozytopenie nach Splenektomie verbesserte. Die häufigsten beschriebenen Komplikationen waren eine Leukozytose (76%), eine Thrombozytose (43%) und venöse Thromboembolien (16%). Es ergibt sich aus dieser Studie, dass eine Splenektomie bei Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien (MPN) eine gute therapeutische Option ist. Sie erbringt ihre größten Vorteile durch die Reduktion der durch die Splenomegalie verursachten Schmerzen und Unwohlsein, sowie die Verbesserung von Anämie und Thrombozytopenie.

Immer ist jedoch zu beachten, dass eine Splenektomie bei Patienten mit MF mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Santos, Fabio P S et al. 2014).

1.7.2 Radiotherapie

Eine Radiotherapie kann bei Patienten angewandt werden, die eine symptomatische Splenomegalie aufweisen und nicht für eine Splenektomie in Frage kommen (Harrison et al. 2013a; Reilly et al. 2012). Hierbei sollte die Thrombozytenanzahl nicht unter $50 \times 10^9 / l$ liegen (Harrison et al. 2013a; Reilly et al. 2012). Zusätzlich kann die Radiotherapie auch bei Knochenschmerzen eingesetzt werden. Diese treten häufig in der Wirbelsäule auf (Tefferi 2011). Auch Schmerzen in der oberen Extremitäten oder Schmerzen durch vergrößerte Lymphknoten können mittels Radiotherapie gebessert werden (Tefferi 2011). Die Low-dose Bestrahlung bleibt die Therapie der Wahl bei extramedullärer Hämatopoese an Stellen wie dem Peritoneum, der Pleura mit Aszites und Pleuraergüssen (Reilly et al. 2012; Harrison et al. 2013a).

1.7.3 Hydroxycarbamid (Hydroxyurea)

Hydroxycarbamid ist das üblicherweise verwendete zytoreduktive Medikament, das bisher bei Myelofibrose (MF) eingesetzt wird (Martínez-Trillos et al. 2010). Es hat eine

Response rate von 45% und erzeugt in höheren Dosen mäßige Effekte (Reilly et al. 2012; Martínez-Trillos et al. 2010). Bei einer vorliegenden Zytopenie sollte Hydroxyurea nicht eingesetzt werden, da unter dieser Therapie die Zytopenien häufig exazerbieren (Reilly et al. 2012; Martínez-Trillos et al. 2010). Bei Vorliegen einer Zytopenie wird empfohlen Thalidomid in der Kombination mit Prednisolon zu verwenden (Reilly et al. 2012).

Zur Therapie der hyperproliferativen Anteile und Symptome der MF, die gekennzeichnet sind durch konstitutionelle Symptome, Splenomegalie, Leukozytose, Thrombozytose, Juckreiz und Knochenschmerzen, ist Hydroxyurea die Standardtherapie (Martínez-Trillos et al. 2010; Mesa 2013; Tefferi 2011).

Hydroxyurea kann die Milzgröße bis zu 50% reduzieren (Martínez-Trillos et al. 2010). Es gibt bisher jedoch nur wenige Studien, die Effekte dieser Therapie auf die Lebenserwartung dieser Patienten untersucht haben (Martínez-Trillos et al. 2010).

1.7.4 Erythropoetin

Die Gabe von Erythropoetin zur Behandlung der Anämie von MF-Patienten ist Thema in verschiedenen Publikationen. Es wird empfohlen Erythropoetin bei anämischen MF-Patienten mit Serumerythropoetinwerten unter 125 U/l anzuwenden (Cervantes et al. 2004; Reilly et al. 2012). Es wird beschrieben, dass bei einer initialen Verabreichung von 10.000 IE pro Woche ein Ansprechen der Therapie bei circa 45% der Patienten festgestellt werden kann (Cervantes et al. 2004). Ein gutes Ansprechen auf Erythropoetin ist eher bei Patienten mit moderater Anämie zu finden (Reilly et al. 2012).

Das Verabreichungsschema sollte laut Reilly et al. folgendermaßen sein: dreimal wöchentlich 10.000 IE Erythropoetin oder 150 µg Darbopoetin wöchentlich. Falls nach 1-2 Monaten kein frühes Ansprechen auf die bisherige Therapie erkennbar ist, sollte die wöchentliche Dosis auf dreimal 20.000 IE Erythropoetin oder 300 µg Darbopoetin erhöht werden. Die Therapie sollte abgebrochen werden wenn es nach 3-4 Monaten zu keinem Ansprechen kommt (Reilly et al. 2012).

Tefferi et al. empfehlen in ihrer Publikation von 2011, dass die Behandlung mit Erythropoetin oder Darbopoetin davon abhängig gemacht werden sollte, ob der Patient eine

Splenomegalie aufweist oder nicht (Tefferi 2011). Bei Abwesenheit einer Splenomegalie empfehlen Tefferi et al. ebenso wie Reilly et al. Darbopoetin in der Dosis 150-300 µg wöchentlich, wobei bei circa der Hälfte der Patienten mit einem Ansprechen zu rechnen ist (Tefferi 2011).

Darbopoetin ist ebenfalls ein Erythropoese-stimulierendes Mittel, welches jedoch eine längere Halbwertszeit hat, sodass es nicht so oft wie Erythropoetin verabreicht werden muss (Ayyappan et al. 2012).

1.7.5 Kortikosteroide

Mithilfe von Kortikosteroiden können temporär die Symptome von Myelofibrosepationen (MF) effektiv behandelt werden (Mesa 2013). Kortikosteroide sind gut einsetzbar bei MF-Patienten mit therapiebedürftiger Anämie, insbesondere dann, wenn sie nicht für die Gabe von Erythropoese-stimulierende Agenzien wie Erythropoetin oder Darbopoetin in Frage kommen, oder die Therapie mit den zuletzt genannten Agenzien gescheitert ist. Es wird empfohlen Prednison in der Dosierung 0,5 mg/kg täglich zu verabreichen. Der Gebrauch von Kortikosteroiden sollte vermieden werden soweit die Patienten eine Osteopenie aufweisen oder an einem Diabetes mellitus erkrankt sind (Tefferi 2011).

Bei therapiebedürftigen Anämien, die zusätzlich mit einer Autoimmunhämolyse einhergehen, können ebenfalls gute therapeutische Erfolge mit Kortikosteroiden erreicht werden (Cervantes 2005).

1.7.6 Androgene (Danazol)

Zur Verbesserung des Hämoglobinwertes bei MF-Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie kann Danazol eingesetzt werden (Tefferi 2011). Bisher gibt es nur wenig Erfahrungsberichte, insbesondere nur mit kleinen Patientengruppen über den Gebrauch von Danazol bei therapiebedürftiger Anämie. Es konnten jedoch bei 40-50% der Patienten, die mit Danazol behandelt wurden ein gutes Ansprechen festgestellt werden (Cervantes et al. 2000). In einer Studie mit vier Patienten von Lévy et al. waren 3 von 4 Patienten nach erfolgreicher Anwendung von Danazol nicht mehr transfusionsbedürftig (Lévy et al. 1996). Danazol wird in einer Dosierung von 600 bis 800 mg

täglich verabreicht. Die Effekte nach der Gabe von Danazol sind durchschnittlich frühestens nach drei Monaten zu beurteilen (Cervantes et al. 2000).

Cervantes et al. berichten in einer Studie mit 30 Patienten, dass die Anwendung von Danazol in fast 40% der Patienten bei einer Dosis von 600-800 mg täglich, gut anspricht (Cervantes et al. 2005). Grundsätzlich wird Danazol gut von den Patienten toleriert, jedoch kann es in wenigen Fällen zum Anstieg der Leberenzyme kommen bis hin zur Ausbildung einer Hepatitis. Insgesamt zeigt sich, dass Danazol durchschnittlich gut toleriert wird und eine effektive Therapie der Anämie sein kann (Cervantes et al. 2005).

1.7.7 Imide (Thalidomid /Lenalomid/ Pomalidomid)

Thalidomid und Lenalidomid sind immunmodulatorische Arzneistoffe mit klinischer Wirksamkeit bei einem ausgewählten Teil der Patienten mit Myelofibrose (MF). Sie können zur Verbesserung einer Anämie, Thrombozytopenie und Splenomegalie eingesetzt werden (Jabbour et al. 2011; Thomas et al. 2006). Die Wirkungsweise von Thalidomid ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Thalidomid ist vermeintlich ein blutgefäßneubildungshemmendes und immunmodulatorisches Mittel, das bei malignen hämatologischen Erkrankungen und myelodysplastischen Syndromen seine Wirkung zeigt (Thomas et al. 2006). Man vermutet, dass die Aktivität von Thalidomid auf verschiedenen Mechanismen beruht: die Unterdrückung des Tumornekrosefaktors (TNF- α), dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), dem Fibroblastenwachstumsfaktor, (bFGF) Interleukinen und Interferonen, Herunterregulation von bestimmten Adhäsionsmolekülen und Veränderungen in Lymphozytenanteilen (Strupp et al. 2004). Nebenwirkungen, die durch die Therapie auftreten können, sind insbesondere periphere Neuropathien, Fatigue, Obstipationen und Ödeme (Thomas et al. 2006). Ein häufiger Grund für den Abbruch der Therapie mit Thalidomid ist die Entstehung von Polyneuropathien (Strupp et al. 2004). Es wird ebenfalls empfohlen, dass Thalidomid als auch Lenalidomid bei Frauen im gebärfähigen Alter vermieden werden sollten (Tefferi 2011).

Es hat sich in verschiedenen Studien gezeigt, dass eine niedrig dosierte Thalidomidtherapie in Kombination mit Prednison besser toleriert wird und ebenfalls effektiv ist

(Cervantes et al. 2007). Weiterführende Studien zeigen, dass Lenalidomid in Kombination mit Prednison eine stärkere Wirksamkeit und ein länger anhaltendem Ansprechen im Gegensatz zu Thalidomid hat (Jabbour et al. 2011; Holle et al. 2010). Zusätzlich kann Lenalidomid in Kombination mit Prednison länger angewandt werden und hat im Gegensatz zu Thalidomid ein wesentlich geringeres Nebenwirkungspotenzial (Holle et al. 2010).

Pomalidomid ist das neueste Imid, welches für den Einsatz der therapiebedürftigen Anämie von MF-Patienten getestet wird. Pomalidomid scheint das potenteste und sicherste Mittel der immunomodulatorischen Substanzen bei der Therapie der MF-assoziierten Anämie zu sein (Guglielmelli und Vannucchi 2013).

1.7.8 JAK-Inhibitoren

Im Jahr 2005 wurde die JAK2V617F-Mutation entdeckt. (Harrison et al. 2013a) Die JAK2-Punktmutation kommt bei den meisten Patienten mit Polycythaemia vera (PV) (90%) vor und ist bei einigen Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF) und essentieller Thrombozytopenie (ET) nachzuweisen (50-60%) (Goldman 2005; Harrison et al. 2013a). Sie bildet eine pathogenetische Grundlage der drei myeloproliferativen Erkrankungen PMF, PV und ET. Die Janus-Kinase 2 (JAK2) ist eine Tyrosinkinase, die aktiviert wird sobald Rezeptoren an hämatopoetische Wachstumsfaktoren binden. Daraufhin bindet die JAK2 an diese Rezeptoren, wird phosphoryliert und somit aktiviert. Im Folgenden lagern sich STAT-(signal transducer and activator of transcription) Moleküle an die JAK2, die dann in den Zellkern wandern und dort als Transkriptionsfaktoren agieren. Liegt hier nun eine JAK2V617F-Mutation vor, ist die JAK2 dysreguliert und dauerhaft aktiviert, auch ohne Vorliegen eines Liganden (Goldman 2005).

Ruxolitinib (INCB018424) ist ein oral verfügbarer selektiver JAK1 und JAK2 Inhibitor, der die Proliferation der JAK2V617F aktivierten Zellen und deren Aktivität hemmt, was zu einem niedrigerem Level an phosphorylierten JAK2 und weniger Signaltransduktionsaktivität führt (Harrison et al. 2012).

Ruxolitinib mindert MF-Symptome und erzeugt dadurch einen deutlichen Zugewinn an Lebensqualität für die betroffenen Patienten. Neben einer schnellen Milzverkleinerung erreicht die Gabe von Ruxolitinib niedrigere Zytokinspiegel. In Studien wurde die Gabe

von Ruxolitinib mit der besten vergleichbaren Therapie verglichen und Ruxolitinib führte zu den besseren Ergebnissen (Harrison et al. 2012).

Ruxolitinib wurde von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) am 23.08.2012 zur Therapie von Myelofibrose bei älteren Patienten zugelassen (European Medicines Agency).

1.8 Nebenwirkungen und Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) ist ein invasives Therapieverfahren, das vor allem bei hämatologischen Erkrankungen genutzt wird. Ihr Einsatz erfolgt bei Patienten mit der Intention kurativ zu wirken, jedoch birgt eine SZT auch große Komplikationen und ist mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden (Ballen 2012).

Es können sowohl akute Komplikationen mit direktem zeitlichen Zusammenhang zur Therapie auftreten, oder Spätkomplikationen, die erst nach einigen Jahren auftreten (Tabbara et al. 2002).

1.8.1 Graft failure

Das Versagen des Transplantates ist mit unter 5% eine selten zu beobachtende Komplikation. Laut Definition liegt eine Abstoßung des Transplantates vor, wenn bis zu Tag 21-24 die absolute Neutrophilenzahl unter $0,2$ oder $0,5 \times 10^9/l$ ist in Kombination mit einem hypozellulärem Knochenmark. Sobald die absolute Neutrophilenzahl oberhalb dieses Richtwertes liegt ist das Entgraftment erfolgreich verlaufen (Kröger und Zander 2008, S. 90).

Es konnten bereits verschiedene Risikofaktoren ausfindig gemacht werden, die Ursache für das Versagen eines Transplantates sein können:

- HLA-Inkompatibilität
- T-Zell-depletiertes Transplantat
- Aplastische Anämie als Grunderkrankung mit vorherigen Transfusionen
- Unzureichende immunsuppressive Konditionierungsbehandlung
- Niedrig transfundierte Stammzellzahl
- Therapierefraktäre Erkrankungen zum Zeitpunkt der Transplantation
- Myelofibrose

(Kröger und Zander 2008, S. 90; Reilly et al. 2012)

1.8.2 Mukositis

Der Einsatz von Hochdosischemotherapien und Bestrahlungen im Rahmen der Konditionierung kann als Folge eine Mukositis hervorrufen, die zu den häufigen und sehr beeinträchtigenden Komplikationen gehört (Tabbara et al. 2002; Cutler et al. 2005). Die Mukositis tritt meist innerhalb der ersten Woche nach Beginn der Konditionierung auf und geht zurück, sobald die normale Hämatopoese wieder einsetzt (Cutler et al. 2005). Mukositiden sind in der Darm-, Rachen- oder Mundschleimhaut zu finden und präsentieren sich als Ödem, Erythem, atrophische Areale oder Ulzerationen der Schleimhaut. Die Entstehung der Mukositis wird zusätzlich durch die Gabe von Methotrexat als GvHD Prophylaxe verstärkt. Sobald es zu Ulzerationen kommt wird eine parenterale Ernährung und die Schmerzstillung mit Opioiden empfohlen. Neben der Mukositis klagen Patienten oft über Übelkeit, Erbrechen, Fieberschübe und Rötungen der Haut im Zusammenhang mit Chemo- und Strahlentherapie (Cutler et al. 2005).

1.8.3 Veno-occlusive disease (VOD)

Nach Hochdosischemotherapie, speziell bei der Verwendung von Cyclophosphamid und Busulfan, kommt es bei 20-50% der Patienten zur Leberschädigung, die hauptsächlich auf die Thrombosierung kleiner Lebervenen zurückzuführen ist (Tabbara et al. 2002). Risikofaktoren für VOD sind neben einer Hochdosischemotherapie erhöhte

Aminotransaminasen vor Transplantation, eine Stammzellspende von einem nicht verwandten Spender und oder HLA-mismatch als auch eine Therapie mit Amphotericin, Vancomycin oder Aciclovir (Tabbara et al. 2002).

In 3,5% findet die VOD in ihrer schweren Form statt und endet oftmals letal. Klinisch manifestiert sich die VOD durch einen neu aufgetretenem Ikterus, Aszites, Leberdruckschmerz, Gewichtszunahme, und mangelhaftem Anstieg der Thrombozyten nach erfolgter Substitution (Kröger und Zander 2008, S. 92–93).

1.8.4 Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation

Es besteht für Patienten nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) ein hohes Risiko für verschiedene Infektionskrankheiten. Patienten sind sehr anfällig sich mit diversen Bakterien, Viren oder Pilzen zu infizieren, was das Risiko eines letalen Verlaufs erhöht.

Folgende Faktoren steigern und beeinflussen das Risiko einer Infektion: Grunderkrankung, HLA-Kompatibilität, das ausgewählte Transplantations- und Konditionierungsverfahren, eine bestehende GvHD, hohes Alter, eine Neutropenie, Störungen von physiologischer Barrieren, wie das Vorliegen einer Mukositis und eine unzureichende zelluläre und humorale Immunität (Kröger und Zander 2008, S. 102–111).

Um Infektionen vorzubeugen ist eine Expositionsprophylaxe unumgänglich. Neben der medikamentösen Expositionsprophylaxe mit antiviralen, antibakteriellen und antifungalen Medikamenten, ist die Vollziehung der Transplantation in klimatisierten, luftgefilterten Räumen (laminar air flow oder HEPA) die wichtigste Maßnahme (Gratwohl et al. 2005).

1.8.5 Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD)

Bei der Spender-gegen-Wirt-Reaktion kann man zwischen einer akuten (Grad 2-4 20-40%) und einer chronischen (20-40%) Form differenzieren (Mesa 2013). Hauptursache für die Entstehung einer GvHD ist die HLA-Inkompatibilität (Kröger und Zander 2008, S. 81).

Die akute Form der GvHD tritt frühesten nach 8-10 oder spätestens 100 Tage nach Transplantation auf. Die am meisten beteiligten Organe sind neben der Hämatopoese

die Haut, der Gastrointestinaltrakt und die Leber. Aufgrund dessen entwickeln Patienten häufig eine Leberdysfunktion, Hepatitiden, Hautausschlag (Dermatitis) und gastrointestinale Beschwerden (Enteritis) (Mesa 2013; Tabbara et al. 2002).

Die Einteilung der akuten GvHD erfolgt anhand der von Glucksberg erstellten GvHD Organstadien (Glucksberg et al. 1974). Der Gesamtschweregrad der akuten GvHD wird aus den Organstadien gebildet. Die Organstadien definieren sich über das Ausmaß der Schädigung der einzelnen Organe (Kröger und Zander 2008, S. 92–95).

Die chronische GvHD (cGvHD) gilt als die führende Langzeitkomplikation nach allogener Stammzelltransplantation (SZT), die sich auf die Morbidität der Patienten auswirkt und somit deren Lebensqualität erheblich einschränkt (Joseph et al. 2008). Sie manifestiert sich 100 Tagen nach Transplantation und ist zu charakterisieren durch einen entzündlichen und fibrosierenden Verlauf von Dermis und inneren Organen. Man kann die cGvHD in eine limitierende Form und eine extensive Form aufteilen. Die limitierende cGvHD manifestiert sich in Form von lokaler Haut-, Schleimhaut- und schwacher Leberbeteiligung. Sobald weitere innere Organe beteiligt sind und der Hautbefund sich weiter ausgebreitet hat, spricht man von der ausgedehnten (extensive) Form (Kröger und Zander 2008, S. 97).

1.8.6 Langzeitschäden

Neben den akuten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) können bei Langzeitüberlebenden erst nach 5 bis 10 Jahren Spätschäden auftreten. Von Langzeitschäden kann so gut wie jedes Organsystem betroffen sein. Aufgrund dieser Tatsache bedarf es einer engmaschigen Nachkontrolle der Patienten (Kröger und Zander 2008, S. 100).

In der unten stehenden Tabelle 8 sind die möglichen Langzeiteffekte und deren Nachsorgeintervall aufgelistet.

Tab. 8: Mögliche Langzeitschäden nach allogener Stammzelltransplantation (Kröger und Zander 2008, S. 100)

Organ	Erkrankung	Untersuchung	Nachsorgeintervall
Auge	Keratokonjunktivitis Sicca Katarakt	Fundoskopie Spaltlampenuntersuchung	Vor SZT, 6 Monate später, dann jährlich
ZNS	Neuropsychologische Defekte	Neurologischer Status	Vor SZT, dann jährlich
Zähne	Karies, Mikrodontie	Zahnärztliche Kontrolle	Vor SZT, dann alle 6 Monate
Lunge	IPS*, BO**, BOOP***	Lungenfunktion	Vor SZT, 3,6,12 Monate danach, dann jährlich
Herz	Kardiomyopathie	EKG, Echokardiographie	Jährlich
Leber	Hepatitis Eisenüberladung	Leberwerte, Hepatitisserologie	Jährlich
Niere	Niereninsuffizienz	Elektrolyte, Kreatinin, Urinstatus, Ultraschall	Vor SZT, 3,6,12 Monate danach, jährlich
Hormonstatus	Hypothyreose Wachstumsverzögerung Verzögerte Pubertät	TSH, T4, T3, GH, IGF-1, Tanner-Status Hodenvolumen Sexualhormone	Vor SZT, dann jährlich

	Vorzeitige Menopause Infertilität	Samenanalyse	
Knochen- system	Osteoporose Osteonekrosen	Densitometrie, NMR	Vor SZT, jährlich oder bei Symptomen
Schilddrüse Haut Gyn. Organe Mundhöhle	Sekundäre Malignome	Klinisch, Ultraschall Hautarzt Gynäkologischer Ultraschall, Abstrich Inspektion	Vor SZT, dann jährlich

IPS* = Idiopathisches Pneumonie-Syndrom

BO** = Bronchiolitis obliterans

BOOP***= Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie

(Kröger und Zander 2008, S. 100)

1.9 Allgemeines zu Lebensqualität

Ursprünglich stammt der Begriff Lebensqualität aus der sozialwissenschaftlichen Forschung und wurde in der Medizin erstmals in den 70er Jahren genutzt (Bullinger 2014). Die WHO hatte bereits 1946 eine neue, umfassendere Definition von Gesundheit eingeführt und damit versucht ein ganzheitlich orientiertes Gesundheitsverständnis in der Politik, der Bevölkerung und der Fachwelt zu verbreiten. Die WHO Definition der Gesundheit von 1946 lautet: "Gesundheit ist ein Zustand des umfassenden körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht lediglich das Freisein von Krankheit und Gebrechen" (Grad 2002).

Durch diese Definition flossen nun auch soziale und psychische Faktoren in den Gesundheitsbegriff ein. In der Folge verstärkte sich auch in der Medizin die Diskussion über den Stellenwert der Lebensqualität des Patienten bei der Bewertung des Zustandes von Krankheit, Heilung bzw. Therapie und welche gegenseitigen Effekte es aufeinander gibt.

Bullinger schreibt, dass seit 1975 steigende Zahlen an Publikationen zu dem Thema „Lebensqualität“ in der Medizin zu verzeichnen sind, bereits diverse qualitativ hochwertige Messinstrumente vorliegen, jedoch in randomisierten klinischen Studien die Messung von Lebensqualität meist noch eine untergeordnete Rolle spielt (Bullinger 2014).

Sajid et al. beschreiben in ihrer Publikation, dass traditionellerweise der Erfolg einer Behandlung an klinischen Merkmalen wie Überleben, Rezidivfreiheit, Response Rate, Progression, Mortalität und Morbidität gemessen wurde. Es wird jedoch auch deutlich gemacht, dass Erkrankungen und deren Behandlungen nicht nur Auswirkungen auf das Überleben und die genannten klinischen Parameter haben, sondern auch das Wohlbefinden und die Lebensqualität des Individuums betreffen (Sajid et al. 2008). Lebensqualität ist im Gegensatz zu Krankheiten oder Therapieverfahren nicht einfach anhand von typischen Symptomen, Laborbefunden oder Medikamenten zu definieren. Sie steht für das subjektive Empfinden des Patienten. Der Patient ist laut Bullinger et al. der unmittelbar Betroffene und daher der beste Experte zur Beurteilung seiner Verfassung, weshalb es von großer Wichtigkeit ist nicht nur den behandelnden Arzt den Status des Patienten beurteilen zu lassen, sondern den Patienten selbst zu Wort kommen zu lassen (Bullinger 2002).

Es ist daher von großer Wichtigkeit die Lebensqualität von Patienten messen zu können, um die Auswirkungen einer Erkrankung und dessen Therapie auf die Lebensqualität des Patienten zu bestimmen und dann bestmöglich verbessern zu können. Ist ein Patient „geheilt“ bedeutet das nur, dass die Symptome und Ursachen der Erkrankung therapiert worden sind, aber nicht, dass der Patient eine gute Lebensqualität hat. Es sollte nicht die Therapie der Laborparameter im Vordergrund stehen, sondern die Verbesserung des Wohlbefindens des Patienten, denn ein besserer Laborwert ist nicht gleichzusetzen mit dem subjektiv besserem Befinden des Patienten.

Ein weiteres Ziel der Lebensqualitätsmessung ist es dem Patienten eine ganzheitlich Betreuung anbieten zu können, die sich nicht nur mit der Bewältigung seiner Erkrankung auseinandersetzt, sondern auch das multidimensionale Wohlbefinden zu berücksichtigen. Um das gewährleisten zu können ist es erforderlich von den betroffenen Patienten Auskunft darüber zu erhalten, wie ihr subjektives Befinden ist, und zwar vor, während und nach der erfahrenen Therapie und deren verschiedene Etappen.

Das Wissen über die Situation des Patienten und seiner Lebensqualität während seiner Erkrankung und Therapie führt zu weiterem Informationsgewinn, der für zukünftige Therapien und Behandlungskonzepte von großer Relevanz sein kann. Krankheitsverläufe, die Veränderungen des Gesundheitszustandes des Patienten und die Auswirkungen der Therapie auf die Lebensqualität können so besser beurteilt werden und dabei helfen bessere Entscheidungen in der individuelle Betreuung des Patienten zu treffen (Sajid et al. 2008).

Daneben kann die Messung der Lebensqualität maßgebend bei der Patientenauswahl für bestimmte Therapieverfahren sein. Daher sollte die Lebensqualitätsmessung mit validen und etablierten Messinstrumenten in allen Fachbereichen erweitert und als Standard etabliert werden. Regelmäßige Erhebungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität schaffen einen großen Datenpool, der Anhaltspunkte zur Vergleichbarkeit von Studien geben kann. Des Weiteren kann durch die Erhebung der gesundheitsbezogene Lebensqualität die Wirksamkeit von Therapien in klinischen Studien überprüft werden (Sajid et al. 2008). Außerdem kann die Messung der Lebensqualität eine Hilfe dabei sein, den vollen Umfang von Nebenwirkungen der Therapie aufzudecken, um ausfindig zu machen was der Patient zur Rehabilitation benötigt (Sajid et al. 2008).

Bullinger beschreibt deutlich welchen Nutzen und Zugewinn die Lebensqualitätsforschung für die Medizin hat: „Hauptziel der Erfassung der Lebensqualität ist eine Erkenntnis unter epidemiologischem, klinischem und gesundheitsökonomischem Aspekt. Der erwartete Informationsgewinn bezieht sich auf die Situation des Patienten, den Einfluss klinischer und psychosozialer Parameter sowie das Ergebnis (Outcome) von Interventionen. Die erfasste Lebensqualität kann selbst ein Outcome, aber auch ein Prädiktor oder Mediator sein. Sie lässt sich als individuelles Diagnosekriterium, aber auch als Steuerungsinstrument in der Gesundheitsversorgung nutzen.“ (Bullinger 2006). Bullinger weist zusätzlich daraufhin, dass die Ergebnisse aus Studien zur Lebensqualität zur Bedarfsermittlung, Therapiebewertung, Qualitätskontrolle und zur Verbesserung der Gesundheit in der Gesellschaft beitragen können (Bullinger 2006).

Es wird deutlich, dass die Bedeutung der Lebensqualitätsmessung immer mehr zunimmt. Es wird immer stärker von den Gesundheitsdienstleistern gefordert Behandlungsansätze und Interventionen zu begründen (Sajid et al. 2008). Die Wahl der Therapiekonzepte sollte nicht nur in Abhängigkeit von der möglichen Heilung getroffen werden sondern insbesondere in Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten.

Durch die stetige Alterung der Bevölkerung und der damit einhergehenden Zunahme an chronisch kranken Patienten werden bereits heute und zukünftig langfristige sinnvolle Therapiekonzepte erwartet, die den Erhalt der bestmöglichen Lebensqualität sichern.

Sajid et al. treffen die Aussage, dass heutzutage Therapiekonzepte, die allein das Überleben sichern unzureichend sind. Laut Sajid et al. sind nur Therapieoptionen als effektiv wirksam zu bezeichnen, die die Lebensqualität des Patienten verbessern, auch wenn diese nicht mit einer Verlängerung des Überlebens einhergehen (Sajid et al. 2008).

1.9.1 Definition gesundheitsbezogener Lebensqualität

Lebensqualität ist ein Begriff, der den meisten Menschen geläufig ist und im Alltag immer wieder auftaucht und verwendet wird. Jedem ist Lebensqualität wichtig, doch wie wird sie definiert? Die WHO definiert Lebensqualität als „subjektive Wahrnehmung

von Individuen bezüglich ihrer Position im Leben im Kontext der Kultur und der Wertsysteme, in denen sie leben, und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Interessen". Die Definition der WHO basiert dabei auf der Gesundheit, die aus den folgenden Komponenten besteht: körperliches, mentales und seelisches Wohlbefinden (The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization 1995, S. 1403–1409).

In der Medizin fällt häufig der Begriff „gesundheitsbezogene Lebensqualität“. In der Arzt-Patienten-Beziehung spielt sie eine zentrale Rolle und artikuliert sich im Arzt-Patientenkontakt häufig durch die Frage „Wie geht es Ihnen heute?“. Gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt neben den soziologischen Gesichtspunkten auch die medizinisch relevanten Aspekte. In der Literatur lässt sich keine einheitliche Definition von gesundheitsbezogener Lebensqualität finden, jedoch herrscht Einigkeit darüber, dass sie als psychologisches Konstrukt auf verschiedenen Säulen aufbaut. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird, wie von Bullinger beschrieben, im Allgemeinen als ein multidimensionales Konstrukt bestehend aus körperlichem Wohlbefinden, psychischer Verfassung (kognitive und emotionale Faktoren), verhaltensbezogenem Wohlbefinden, sozialem Wohlbefinden (Integration und soziale Unterstützung), Funktionsfähigkeit sowie subjektive Gesundheit aus Sicht des Patienten definiert (Bullinger 2002).

Sajid et al. schließen sich der Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Bullinger an, weisen aber auch daraufhin, dass die Fähigkeit der eigenen Versorgung ebenfalls ein wichtiger Aspekt ist (Sajid et al. 2008).

Das Verständnis von Lebensqualität scheint für die Menschen unabhängig von Geschlecht, Lebensalter oder Kultur allgemein sehr ähnlich zu sein, was es möglich macht Lebensqualität zu messen und zu vergleichen (Bullinger 2002).

Mithilfe gesundheitsbezogener Lebensqualität versucht man die subjektive Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten selbst der objektiven Auffassung des Gesundheitszustandes durch den behandelnden Arzt oder der behandelnden Person gegenüberzustellen (Sajid et al. 2008).

1.9.2 Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität

In den letzten 20 bis 30 Jahren wurde zunehmend mehr Interesse für die Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität aufgebracht und diverse Messinstrumente wurden entwickelt (Sajid et al. 2008). Es existieren gegenwärtig über 1000 Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität in verschiedenen Sprachen, die sich noch einmal in krankheitsübergreifende und krankheitsspezifische Mittel aufteilen. Große und weit verbreitete Instrumente zur Messung der Lebensqualität sind das Sickness Impact Profile (SIP), das Nottingham Health Profil, der Short Form-36 Health Survey und der WHO-QoL-Fragebogen (McHorney et al. 1994; Wiklund 1990; Bergner et al. 1981; The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization 1995, S. 1403–1409). Die zuletzt genannten Messinstrumente (SIP, SF-36 Health Survey, Nottingham Health Profil) gehören zu den allgemeinen Instrumenten, die die vielen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Fragen messen. Sie werden insbesondere in der gesundheitspolitischen Forschung angewandt um den Einfluss der Beschwerden auf mentale und soziale Funktionen zu messen (Sajid et al. 2008).

Krankheitsspezifische Messinstrumente liegen vor allem auch in der Onkologie vor. Die Onkologie war eine der ersten Fachbereiche, die sich mit dem Thema Lebensqualität auseinandergesetzt hat. Zu den onkologischen Messinstrumenten zählen insbesondere der EORTC-QLQ-C30 Fragebogen (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30) und der FACT Fragebogen (Functional Assessment of Cancer Therapy) (Bullinger 2002; Sprangers et al. 1998; Cella et al. 1993).

1.9.3 Lebensqualitätsmessung myeloproliferativer Erkrankungen

Es existiert zur Messung der Lebensqualität von Patienten mit Myelofibrose (MF) ein spezifischer Fragebogen, dessen Entwicklung und Erläuterung im September 2009 erstmalig in der Leukemia Research erschien. Der Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) Fragebogen wurde von Ruben A. Mesa et al. entwickelt aufgrund der Tatsache, dass bis zu diesem Zeitpunkt noch kein Messinstrument für Patient-reported-Outcome (PRO) existierte, welches die umfangreichen Symptome von MF-Patienten messen und im Verlauf quantifizieren kann. Mithilfe dieses Fragebogens

kann die Veränderung der Symptome unter Therapie und die Lebensqualität der Patienten in klinischen Studien erfasst werden (Mesa et al. 2009).

Der MFSAF Fragebogen wurde von Scherber et al. weiterentwickelt zum MPN-SAF (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form) Fragebogen, da die Nutzbarkeit des MFSAF Fragebogens auf Patienten mit MF reduziert war und nicht adäquat das Spektrum der mikrovaskulären Symptome von Patienten mit essentieller Thrombozythämie (ET) und Polycythaemia vera (PV) erfasste (Scherber et al. 2011). Mesa et al. evaluierten den Seriengebrauch des MPN-SAF Fragebogens zur Messung der Symptomverbesserung und kamen zu dem Schluss, dass der MPN-SAF Fragebogen ein sensibles und gut verständliches Hilfsmittel ist, um die Symptome der MPN-Patienten objektiv zu messen (Mesa et al. 2011b).

Um die Beurteilung der Symptome von MPN-Patienten noch schneller und einfacher zu gestalten, entstand im Jahr 2012 der MPN-SAF TSS (Total Symptom Score). Es handelt sich beim MPN-SAF TSS um ein verkürztes Scoring System zur Messung der Symptombelastung von Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen (MPN). Der MPN-SAF TSS wurde aus dem zuvor validierten MPN-SAF Fragebogen entwickelt, und enthält die 10 wichtigsten Symptome der MPN-Patienten (Emanuel et al. 2012). Es konnten bei der Literaturrecherche keine weiteren MF oder MPN-spezifischen Fragebögen gefunden werden. Der MFSAF und MPN-SAF Fragebogen wurden bereits erfolgreich in verschiedenen Studien eingesetzt (Mesa et al. 2013a; Talpaz et al. 2013; Johansson et al. 2012; Abellsson et al. 2013).

1.9.4 Lebensqualitätsstudien bei Myelofibrosepatienten

In der Literatur sind wenige Lebensqualitätsstudien zu finden, die sich nur auf Patienten mit Myelofibrose (MF) beziehen zu finden. Die Patientenkollektive beinhalten meist Patienten die an unterschiedlichen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) leiden und selten nur Patientenpopulationen, die ausschließlich aus MF-Patienten bestehen.

In bisherigen Studien wurden unterschiedliche Fragebögen zur Messung der Lebensqualität von MF-Patienten angewandt. Häufig kommt es bei Studien zur Beurteilung der Lebensqualität und der Symptome der MF-Patienten zum Einsatz eines MF- oder MPN-spezifischen Fragebogens in Kombination mit einem allgemeinen Lebensqualitätsfragebogen.

Abelsson et al. untersuchten in ihrer Studie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Lebensqualität und Symptome von 179 MPN-Patienten und kamen zu dem Ergebnis, dass die Symptome bei Patienten mit MF am stärksten ausgeprägt waren und ihre Lebensqualität im Vergleich zu den Patienten mit essentieller Thrombozythämie (ET) und Polycythaemia vera (PV) insgesamt am niedrigsten war. Hierzu wurde die Kombination aus dem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen und den MPN-SAF-Fragebogen eingesetzt (Abelsson et al. 2013).

Johannsson et al. fanden in ihrer Studie ebenfalls heraus, dass Patienten mit MF im Vergleich zu Patienten mit ET und PV eine durchschnittlich schlechtere Lebensqualität hatten. Sie kamen des Weiteren zu dem Schluss, dass weder Blutwerte, noch die myelosuppressive Therapie oder die Länge der Erkrankung Einfluss auf die Items des MPN-SAF-Fragebogens hatten (Johannsson et al. 2012).

Mesa et al. identifizierten Fatigue als den Hauptfaktor für eine geminderte Lebensqualität bei MPN-Patienten. MF-Patienten wiesen auch in dieser Studie am meisten Fatigue als Symptom auf. Darüber hinaus waren Patienten durch das Auftreten von konstitutionellen Symptomen stark beeinträchtigt. Der Vergleich zu einer Normalbevölkerung zeigte deutlich, dass Patienten mit MPN erheblich mehr unter Fatigue litten (Mesa et al. 2007).

Unter Verwendung des MPN-SAF TSS untersuchten Emanuel et al. 1408 Patienten mit MPN zur Evaluation des Nutzen und der Messgenauigkeit von MPN-spezifischen Symptomen. Die Patienten die größtenteils eine zytoreduktiver Therapie erhielten, benannten, wie bereits in den zuvor genannten Studien, Fatigue als das häufigste und schwerste Symptom. MF-Patienten waren in ihrer Lebensqualität im Vergleich zu den anderen Patienten am stärksten eingeschränkt. Der MPN-SAF TSS erwies sich als valides Messinstrument, das in der Lage ist die Schwere der MPN-typischen Symptome zu erfassen und zur Anwendung in der Klinik und in Studien empfohlen wird (Emanuel et al. 2012).

Bei der weiteren Literaturrecherche waren vor allem Lebensqualitätsstudien von MF-Patienten zu finden, die den Effekt von Ruxolitinib auf die MF-Symptome und die Lebensqualität untersuchten. Dazu gehört unter anderem die randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie COMFORT-I (Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment I). Diese von Mesa et al. erstellte Studie verzeichnete bei MF-Pa-

tienten die mit Ruxolitinib behandelt wurden eine deutliche Verbesserung der MF-typischen Symptome und der Lebensqualität im Vergleich zu Placebopatienten. Hier wurden zur Überprüfung der Lebensqualität und der Veränderung der vorliegenden Symptome der MFSAF Fragebogen, der EORTC QLQ-C30 Fragebogen, der PGIC (Patient Global Impression of Change), und der PROMIS (Patient Reported Outcomes Measurement Information System) eingesetzt (Mesa et al. 2013a).

In der Folgestudie COMFORT-II wurde der Einsatz von Ruxolitinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie für MF-Patienten getestet. Ebenso wie in der COMFORT-I Studie konnte hier erneut die Effektivität von Ruxolitinib nachgewiesen werden. Die Lebensqualität als auch die MF-Symptome verbesserten sich mit zunehmender Zeit bei Ruxolitinib Patienten, im Gegensatz zu Patienten mit bester verfügbarer Therapie. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Symptome wurden anhand des FACT-G, FACT-Lym (FACT-Lymphoma, Krebs-spezifisch) und EORTC QLQ-C30 gemessen und beurteilt (Harrison et al. 2013b).

1.9.5 Lebensqualitätsmessung nach Stammzelltransplantation

1997 wurde von McQuellon et al. ein transplantationsspezifischer Lebensqualitätsfragebogen entwickelt, der Functional Assessment of Cancer Therapy Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) Fragebogen (McQuellon et al. 1997).

Der erste Teil des Fragebogens besteht aus dem Functional Assessment of Cancer Therapy General (FACT-G), der allgemeine Fragen zu den folgenden Dimensionen der Lebensqualität beinhaltet: Körperliches Wohlbefinden, Seelisches Wohlbefinden, Verhältnis zu Familie, Freunden und Bekannten und Funktionsfähigkeit. Der FACT-G wurde seit 1987 für Patientengruppen mit verschiedenen Tumorerkrankungen und Patienten mit chronischen Erkrankungen entwickelt zur Messung der Lebensqualität aus Sicht des Patienten (Cella et al. 1993).

Der zweite Teil des Fragebogens besteht aus Fragen die sich spezifisch auf das Thema Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation beziehen (McQuellon et al. 1997). Als weiteres Instrument zur Messung der Lebensqualität von Patienten nach Stammzelltransplantation (SZT) wurde seit 1983 von Forschern des City of Hope National Medical Center, Duarte in Kalifornien der City of Hope- Quality of Life-Bone

Marrow Transplant (COH-BMT oder QOL-BMT oder QOL-BMT-ST) Fragebogen entworfen (Grant et al. 1992). Der COH-BMT enthält Fragen zu den vier Bereichen: Körperliches Wohlbefinden, soziale Aspekte, psychologisches/ seelisches Wohlbefinden und spirituelles Wohlbefinden. Zusätzlich sind Fragen enthalten, die darauf eingehen, ob die Patienten eine Transplantation weiterempfehlen oder wiederholen würden (Grant et al. 1992).

Bei der Suche nach weiteren Messinstrumenten zur Beurteilung der Lebensqualität von SZT-Patienten wurde noch der EORTC-QLQ-Leu-BMT Fragebogen gefunden. Dieser Fragebogen spezialisiert sich jedoch nicht generell auf SZT-Patienten, sondern auf Patienten die aufgrund einer Leukämie eine SZT erhalten haben. (Sprangers et al. 1998) Alle weiteren Lebensqualitätsfragebögen die in den gefundenen Studien zur Messung der Lebensqualität von SZT Patienten eingesetzt worden sind, waren globale Lebensqualitätsmessinstrumente. Hier kam insbesondere der EORTC-QLQ-C30 Fragebogen häufig zum Einsatz (Sprangers et al. 1998; Andersson et al. 2009; Hjermstad et al. 1999).

1.9.6 Studien zur Lebensqualitätsmessung nach Stammzelltransplantation

Zur Messung der Lebensqualität nach Stammzelltransplantation (SZT) wurden in den letzten Jahren viele Studien verfasst. Hjermstad et al. verglichen ein Jahr nach Therapiebeginn die Lebensqualität von Patienten mit nachfolgender allogener oder autologer SZT mit Patienten ein Kontrollgruppe (nur Chemotherapie). Patienten nach allogener SZT erreichten ein Jahr nach Therapiebeginn wieder fast die Lebensqualität wie vor der SZT und zeigten dies vor allem in den Bereichen der sozialen, emotionalen, körperlichen und globalen Lebensqualität. Verglichen mit Patienten nach autologer SZT und der Kontrollgruppe, hatten Patienten mit allogener SZT die beste Lebensqualität. Jüngere Patienten hatten eine bessere Lebensqualität als ältere Patienten. Ein Jahr nach Therapiebeginn konnte kein Einfluss einer cGvHD auf die Lebensqualität nachgewiesen werden (Hjermstad et al. 1999).

Bieri et al. untersuchten die Lebensqualität von 124 Patienten verschiedener hämatologischer Erkrankungen (AML, ALL, MPN etc.) nach allogener SZT, die im Zeitraum von 1984 bis 2004 am Universitätsklinikum Genf transplantiert worden sind und verglich die Ergebnisse zusätzlich mit einer Normalbevölkerung. Die Lebensqualität

der Patienten war schlechter im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die Patienten zeigten gegenüber der Normalbevölkerung Einschränkungen in ihrer physischen Funktion, ihrer emotionalen Funktion und ihrer Rollenfunktion (Bieri et al. 2008).

Andersson et al. verglichen in ihrer prospektiven Studie die Lebensqualität von Patienten die vor SZT mit reduzierter Konditionierung (RIC) oder myeloablativer Konditionierung (MAC) konditioniert wurden. Insgesamt konnten RIC Patienten ihre Gesundheit und Lebensqualität schneller wiedererlangen, jedoch konnte ein Jahr nach SZT kein signifikanter Unterschied zwischen der Lebensqualität von RIC und MAC Patienten hergestellt werden (Andersson et al. 2009).

Janicsák et al. fanden in ihrer Querschnittsstudie zur Lebensqualitätsmessung nach SZT heraus, dass insbesondere das Geschlecht und ökonomischen Faktoren, sowie psychopathologische Faktoren die Lebensqualität der Patienten beeinflusste (Janicsák et al. 2013).

Bei der konkreten Suche nach Studien, die die Lebensqualität von MF-Patienten nach allogener SZT messen oder beschreiben, konnten keine dazu veröffentlichten Daten gefunden werden. Die hier beschriebenen Lebensqualitätsstudien nach allogener SZT untersuchen hauptsächlich Patientenkollektive mit unterschiedlichen hämatoonkologischen Erkrankungen. Darunter befanden sich nur in sehr wenigen Studien Patienten mit MF und wenn, dann nur in sehr geringer Anzahl, sodass gesondert über die Lebensqualität dieser MF-Patienten keine Aussage gemacht werden kann. Es existieren Studien, die die Lebensqualität von Patienten mit MF gemessen haben, diese beziehen sich jedoch nur auf andere Therapieformen wie die herkömmliche verfügbare zytoreduktive oder symptomatische Therapie und die Anwendung von JAK Inhibitoren (Harrison et al. 2013b; Andersson et al. 2009).

Die Myeloproliferative Neoplasm Quality of Life (MPN-QOL) Study Group hat sich 2012 zum Ziel gemacht das symptomatische Ansprechen auf die verfügbare Standardtherapie von MF-Patienten objektiv zu quantifizieren und mittels des MPN-SAF TSS zu messen. Hierzu wurden zwei prospektive Studien eingeleitet, die MEASURE (MPN Experimental Assessment of Symptoms by Utilizing Repetitive Evaluation) Studie und die SYMPTOMS (Symptoms Yielded in Myelofibrosis Patients after Transplant as Objectified by MPN-SAF TSS) Studie. Mit Hilfe dieser beiden Studien soll die Lebensqualität und die Belastung durch die Symptome von PMF und post PV/ ET MF-Patienten unter Therapie (inklusive Stammzelltransplantation) gemessen werden.

Beide Studien haben 2012 begonnen und befinden sich derzeit noch in der Rekrutierungsphase. Die MEASURES Studie soll voraussichtlich 180 Patienten einbeziehen, mit PMF post-PV/ET MF, ET und PV Patienten die eine nicht-experimentelle Therapie (Aspirin, Hydroxyurea, Anagrelid, Interferon, Busulfan, Mephalan, Cladribin, Thalidomid, Lenalidomid, Prednison, Danazol, Ruxolitinib), oder Aderlässe erhalten (Emanuel et al. 2013).

In der SYMPTOMS Studie sollen voraussichtlich 110 Patienten mit Myelofibrose teilnehmen die eine allogene SZT erhalten haben. Hier soll die Lebensqualität nach SZT gemessen werden und mit Patienten verglichen werden die keine allogene SZT erhalten haben. Sie beantworten dazu den MPN-SAF TSS Fragebogen, den Global Impression of Change, den FACT-BMT und einen finanziellen Fragebogen (Emanuel et al. 2013).

2 Fragestellung

In der Literatur gibt es bisher nur unzureichende Erkenntnisse über die Lebensqualität von Patienten mit Myelofibrose (MF) nach allogener Stammzelltransplantation (SZT). Keine zuvor durchgeführte Studie hat bisher ausschließlich Patienten mit MF untersucht. Es handelte sich meistens um Patientenkollektive mit unterschiedlichen hämatopoetischen Erkrankungen, was mit großer Wahrscheinlichkeit dem seltenen Auftreten von MF geschuldet war.

Das Ziel dieser Querschnittsstudie ist es retrospektiv die gesundheitsbezogene Lebensqualität von MF-Patienten nach allogener SZT mithilfe von zwei Lebensqualitätsfragebögen zu untersuchen. Dazu werden der Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant Fragebogen (FACT-BMT) und der Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Fragebogen (MPN-SAF) verwendet (McQuellon et al. 1997; Mesa et al. 2009). Bei beiden Messinstrumenten handelt es sich um standardisierte und validierte Fragebögen, die zur Messung der Lebensqualität geeignet sind (Mesa et al. 2009; McQuellon et al. 1997).

Der FACT-BMT Fragebogen bezieht sich dabei auf die Erfassung der Lebensqualität bezüglich einer erfahrenen allogenen SZT und der MPN-SAF Fragebogen erfasst und misst die Lebensqualität anhand der Symptome, die bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen auftreten (McQuellon et al. 1997).

Zusätzlich soll untersucht werden, ob soziodemographische oder medizinische Faktoren Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Die folgenden Kernfragen sollen dabei untersucht werden:

1. Wie ist die Lebensqualität von Myelofibrosepatienten nach allogener Stammzelltransplantation?
2. Spielt der zeitliche Abstand zur allogenen Stammzelltransplantation (Follow-up) eine Rolle für die Lebensqualität?
3. Hat das Alter einen Einfluss auf die Lebensqualität?
4. Unterscheiden sich Männer und Frauen bezüglich ihrer Lebensqualität?
5. Hat eine HLA-identische/ nicht-identische Spende einen Einfluss auf die Lebensqualität?
6. Macht es für die Lebensqualität einen Unterschied ob die Myelofibrose primär oder sekundär entstanden ist?

7. Wirkt sich das Vorliegen einer chronischen Graft-versus-Host-Reaktion auf die Lebensqualität aus?
8. Wirkt sich ein Rezidiv oder das Erlangen der kompletten Remission auf die Lebensqualität aus?
9. Unterscheidet sich die Lebensqualität von Myelofibrosepateinten nach Stammzelltransplantation von der Lebensqualität einer Normalbevölkerung aus der Literatur?

3 Material und Methoden

3.1 Generelle Einschlusskriterien

In die vorliegende Studie wurden Patienten eingeschlossen, die an einer primären oder sekundären Myelofibrose (MF) erkrankt waren und mittels einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) therapiert worden sind. Die Patienten waren an einer primären Myelofibrose (PMF), einer post-ET oder post-PV MF erkrankt. Alle teilnehmenden Patienten erhielten im Zeitraum von 1999 bis 2011 eine allogene SZT. Die Patienten stammen aus den Transplantationszentren der folgenden Universitätskliniken; dem Universitätsklinikum Regensburg, dem Heinrich Heine Universitätsklinikum Düsseldorf, dem Universitätsklinikum Dresden, dem Universitätsklinikum Tübingen, dem Universitätsklinikum Göttingen, der DKD Helios Klinik Wiesbaden und dem Universitätsklinikum Hamburg. Es wurden für die vorliegende Studie Patienten ausgewählt, die zum Zeitpunkt der Transplantation mindestens 18 Jahre alt waren. Wie lange die allogene SZT zurück lag spielte für die Aufnahme in diese Untersuchung keine Rolle. Für die vorliegende Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg vor.

3.2 Studiendurchführung

Um die Lebensqualität von Myelofibrosepatienten (MF) nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) zu messen und zu beurteilen werden zwei bereits validierte und normierte Fragebögen verwendet. Bei diesen beiden Fragebögen handelt es sich um den Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone-Marrow-Transplantation Fragebogen (FACT-BMT) und den Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF, deutsche Version: BFI-SAF-MPN-Lebensqualitätsbogen) Fragebogen (McQuellon et al. 1997; Scherber et al. 2011).

Die Fragebögen wurden im Januar 2012 per Post an MF-Patienten aus den verschiedenen deutschen medizinische Zentren und Universitätskliniken verschickt. Die meisten der angeschriebenen Patienten hatten bereits an der 2009 veröffentlichten EBMT Studie von Kröger et al. zum Thema reduzierte Konditionierung und allogene Stammzelltransplantation bei MF-Patienten teilgenommen (Kröger et al. 2009). Mit Hilfe dieser Studiendatenbank konnten die verschiedenen Zentren in Deutschland angeschrieben und darum gebeten werden, die Fragebögen an die nach den Einschlusskriterien

in Frage kommenden Patienten weiterzuleiten. Die zwei Fragebögen sind so strukturiert und aufgebaut, dass Patienten die Fragebögen ohne weitere Hilfe eigenständig beantworten können.

Nach eigenständiger Beantwortung der Fragebögen wurden diese von Ihnen persönlich oder dem jeweiligen behandelnden Zentrum an das Sekretariat der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg zurückgesendet. Alle eingegangenen Fragebögen wurden als erstes gesichtet und auf Vollständigkeit geprüft und anonymisiert. Patienten, die die Fragebögen nur teilweise und nicht ausreichend beantwortet haben, wurden von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt haben 78 Patienten beantwortete Fragebögen zurückgesendet, davon konnten 77 Patienten mit in die Daten aufgenommen und untersucht werden. Im weiteren Verlauf erfolgte die Auswertung der Fragebögen und die Untersuchung ob verschiedene demographische und medizinische Daten Einfluss auf die Lebensqualität der Teilnehmer haben (Alter, Geschlecht, Follow-up, HLA-Kompatibilität, Vorliegen einer cGvHD, primäre oder sekundäre MF, Auftreten eines Rezidivs, Erreichen der kompletten Remission). Zur Beurteilung des Einflusses der Zeit nach Transplantation (Follow-up) auf die Lebensqualität, wurden die Patienten in Abhängigkeit davon wie lange die allogene SZT zum Zeitpunkt der Befragung zurück lag, in 4 Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1= 6 bis 36 Monate nach Transplantation (n=24)

Gruppe 2= >36 bis 60 Monate nach Transplantation (n=16)

Gruppe 3= >60 bis 85 Monate nach Transplantation (n= 22)

Gruppe 4= >85 bis 146 Monate nach Transplantation (n=15)

Abschließend erfolgte der Vergleich der Lebensqualität der vier Gruppen mit einer Normalbevölkerung aus der Literatur (Brucker et al. 2005).

3.3 Datensammlung und Statistik

Mittels elektronischer Datenerfassung wurden die Daten der angeschriebenen Patienten retrospektiv gewonnen. Es wurde eine Exceltabelle aufgestellt, in welcher die Patienten mit Patientennummern kodiert und anonymisiert wurden. Alle einzelnen Fragen

(Items) der FACT-BMT-Fragebögen und die MPN-SAF Fragebögen wurden mit den entsprechenden Antworten der Patienten ebenfalls dort aufgelistet. Nach Abschluss der Datensuche wurde der gesammelte Datensatz aus Excel in das Programm SPSS Statistics exportiert, um dort die Daten mit Hilfe des SPSS Datenanalyse-Programms auszuwerten.

Zur Datenanalyse und deren Darstellung wurde IBM SPSS Statistics Version 21 verwendet. Bereitgestellt wurde IBM SPSS Statistics vom Rechenzentrum der Universität Hamburg. Über Facit.org wurde für den FACT-BMT Fragebogen ein SPSS Programm bereitgestellt, mit dem nach Einfügen der Daten in SPSS, mit identischer Kodierung zum Programm, einige Scores der Daten auszuwerten waren. Dazu gehören der FACT-BMT Gesamtscore, der FACT-G Score und die Untergruppenscores Körperliches Wohlbefinden (PWB), Seelisches Wohlbefinden (EWB), Verhältnis von Freunden, Bekannten und Ihrer Familie (SWB), Funktionsfähigkeit (FWB) und Zusätzliche Faktoren (BMTS). Diese Auswertungsvorlage befolgt das vorgegebene Schema der FACIT Scoring Guidelines für den FACT-G (McQuellon et al. 1997) (siehe Kapitel 12.3).

Für die Auswertung der Daten wurde mittels SPSS die Deskriptive Komponente mit Häufigkeiten, Mittelwerten, Median, und Standardabweichung erstellt. Um die Ergebnisse auf Mittelwertsunterschiede zu untersuchen, wurden Varianzanalysen (ANCOVA) durchgeführt. Zum Vergleich der Ergebnisse des vorliegenden Patientenkollektivs mit den Ergebnissen einer Normalbevölkerung aus der Literatur wurde ein Einstichproben T-test durchgeführt. Alle Signifikanzprüfungen wurden auf dem 5% Niveau durchgeführt (d. h. Ablehnung der Nullhypothese bei $P\text{-Wert} \leq 0,05$).

3.4 FACT-BMT Fragebogen (Version 4)

Mit dem FACT-BMT Fragebogen kann die Lebensqualität von Patienten nach Stammzelltransplantation (SZT) multidimensional gemessen und beurteilt werden. Der FACT-BMT Fragebogen besteht aus insgesamt 50 Items. Diese 50 Items setzen sich zusammen aus der Kombination des FACT-General (FACT-G), der 27 Items beinhaltet, und 23 zusätzlichen Items die zur Kategorie Zusätzliche Faktoren gehören (Scherber et al. 2011).

Der FACT-G ist ein Kernfragebogen der für Patientenkollektive mit verschiedenen Krebserkrankungen oder Patientengruppen mit chronischen Krankheiten entwickelt wurde. Er kann die wichtigen Dimensionen der Lebensqualität messen und beinhaltet die vier Kategorien Körperliches Wohlbefinden (PWB), Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (SWB), Seelisches Wohlbefinden (EWB) und Funktionsfähigkeit (FWB) (Cella et al. 1993). Die Untergruppe Körperliches Wohlbefinden (Fragen GP1, GP2, GP3, GP4, GP5, GP6, GP7) beinhaltet Fragen zur körperlichen Verfassung, ob die Patienten Symptome wie Übelkeit oder Schmerz haben und wie sehr die Nebenwirkungen der Therapie auf sie wirken. Es wird in dieser Untergruppe ebenfalls behandelt ob die Patienten das Gefühl haben krank zu sein und ob Sie aufgrund ihres Befindens zeitweise im Bett bleiben müssen.

In der Kategorie Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Fragen GS1, GS2, GS3, GS4, GS5, GS6, Q1, GS7) sind die Fragen auf persönliche Beziehung des Patienten zu den ihm nahe stehenden Personen ausgerichtet. Es wird in dieser Kategorie insbesondere darauf eingegangen wie sehr der Patient Unterstützung durch Familie und Freunde erfährt und wie gut diese mit seiner Krankheit umgehen können. Darüber hinaus können die Patienten in dieser Kategorie angeben, ob sie mit ihrem Sexualleben zufrieden sind.

In die Untergruppe Seelisches Wohlbefinden (Fragen GE1, GE2, GE3, GE4, GE5, GE6) fallen Fragen zu dem emotionalen Status des Patienten. Es wird vor allem untersucht in wie weit der Patient selbst seine Krankheit akzeptiert und welche Sorgen ihm diese bereitet, in Bezug auf einen möglichen Tod oder die Verschlechterung seines Zustandes.

Im Bereich Funktionsfähigkeit (Fragen GF1, GF2, GF3, GF4, GF5, GF6, GF7) wird das Augenmerk auf Arbeitsfähigkeit und den Genuss der Freizeit und des Lebens gelegt. Der Patient wird hier zusätzlich danach befragt, wie gut er sich selbst mit seiner Krankheit abgefunden hat und ob er mit seinem derzeitigen Leben zufrieden ist.

Die einzelnen Kategorien des FACT-G besitzen 6-7 Einzelitems und ergeben zusammengerechnet einen Summenwert von 0-24 bzw. 28 Punkten. Je höher der errechnete Wert, desto höher ist die Lebensqualität (McQuellon et al. 1997).

Von den 23 zusätzlichen Items der Kategorie Zusätzliche Faktoren (BMT1-BMT18, C6, C7, BL4, BR1, B1) wurden 18 Items spezifisch für Patienten mit Krebserkrankung und

Stammzelltransplantation entworfen. Hierunter fallen Fragen nach Infektionsanfälligkeit, Appetit, Konzentrationsfähigkeit, Symptome wie Zittern, Atemnot, schnelle Müdigkeit, Hautprobleme oder Probleme beim Stuhlgang. Es werden gleichermaßen besondere Ängste hinterfragt, wie die Angst vor der Kinderlosigkeit, die Angst vor dem Versagen der erfolgten Transplantation, oder die Angst davor keine Arbeit mehr verrichten zu können (McQuellon et al. 1997).

Die Fragen müssen von den teilnehmenden Patienten beantwortet werden indem sie die Antwortmöglichkeit ankreuzen, die ihrem subjektiven Empfinden am nächsten kommt. Zur Auswahl stehen bei allen Fragen die folgenden Antwortmöglichkeiten; „trifft überhaupt nicht zu“ (=0), „trifft ein wenig zu“ (=1), „trifft mäßig zu“ (=2), oder „trifft sehr zu“ (=4) (McQuellon et al. 1997).

3.4.1 Auswertung FACT-BMT Fragebogen

Zur Auswertung des Fragebogens werden die einzelnen Itemwerte zu ihren Subscale Scores summiert, und die Subscale Scores werden daraufhin zum Gesamtscore (Total score) addiert. Die Subscales Scores können nur ermittelt werden, wenn mehr als 50% der jeweiligen Fragen beantwortet werden (z.B. mindestens 4 von 7 Fragen oder 4 von 6 Fragen). Bevor die Items addiert werden können, müssen sie nach Vorgaben der Scoring Guidelines für den FACT-BMT Fragebogen umkodiert werden. Im nächsten Schritt werden diese mit der Anzahl der Fragen der jeweiligen Kategorie multipliziert und daraufhin durch die Anzahl der beantworteten Fragen dividiert. Dies ergibt den Subscale Score. Durch Addition der Subscale Scores ergeben sich die Total Scores. Die Formeln zur Berechnung können den FACT-BMT Scoring Guidelines im Anhang entnommen werden (siehe Kapitel 12.3). Zur Berechnung der Subscale Scores und dem Total Score wird ein Auswertungsprogramm in SPSS von Facit.org zur Verfügung gestellt. Folgendes gilt bei der Interpretation der gesamten Subscale Scores und der Total Scores: je höher der errechnete Wert ist, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Es können insgesamt für den FACT-BMT-Gesamtscore zwischen 0 bis 148 Punkte erreicht werden (McQuellon et al. 1997).

Bei der Auswertung des FACT-BMT Fragebogens Version 4 werden die Items BMT7, BMT9 derzeit nicht bei der Berechnung des Score Zusätzliche Faktoren berücksichtigt, da sie nicht stark genug mit den weiteren 10 Items korrelieren. Des Weiteren sind auch

die Items BMT10, Br1, BMT 11-14, B1 und BMT 15-18 nicht enthalten bei der Berechnung des Scores. Diese wurden von Experten der Onkologie und Stammzelltransplantation (SZT) entwickelt und hinzugefügt mit dem Ziel einen verständlichen Lebensqualitätsfragebogen zu erstellen und die Veränderungen in der Therapie der Knochenmarkstransplantation und den Erkenntnissen in diesem Bereich zu berücksichtigen. Es wird empfohlen diese Items in die Befragung mit einzubeziehen und diese Items gegebenenfalls als einzelne Werte zu betrachten (McQuellon et al. 1997).

3.5 Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) (deutsche Version: BFI-SAF MPN Lebensqualitätsfragebogen)

Der MPN-SAF Fragebogen wurde entwickelt um die Lebensqualität von Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien (MPN) wie primärer Myelofibrose (PMF), post-Polycythaemia vera Myelofibrose (post-PV MF) und post-essentieller Thrombozythämie Myelofibrose (post-ET MF) zu messen. Er wurde weiterentwickelt aus dem Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MF-SAF). Der MF-SAF war der erste Fragebogen, der spezifisch die Symptome von MF-Patienten berücksichtigt und die Lebensqualität dieser Patienten messen kann (Mesa et al. 2009).

Zur Entwicklung des MPN-SAF wurden Daten genutzt, die aus einer bereits bestehenden Datenerhebung hervorgehen, die mittels einer Internetbefragung gesammelt wurden. Es wurden Patienten einbezogen, die an MF, PV oder an ET erkrankt waren. Zusätzlich wurden Daten verwendet, die nur Patienten mit PMF, post-PV MF und post-ET MF betreffen, um die Leitsymptome herauszufinden (Scherber et al. 2011).

Der BFI-SAF MPN Lebensqualitätsfragebogen besteht aus insgesamt 27 Items. Diese 27 Items setzten sich zusammen aus den 18 Items des MPN-SAF Fragebogens und 9 Items aus dem koadministrierten Brief Fatigue Inventory-Fragebogen (BFI). Mithilfe der Fragen des BFI-Fragebogens kann der Schweregrad des Symptoms Fatigue gemessen werden. Alle Fragen müssen von den teilnehmenden Patienten nach dem persönlichen Empfinden von einer Skala von 0-10 beantwortet werden. Dabei steht je nach Fragestellung die Zahl 0 für „nicht vorhanden“ oder „nicht beeinflusst“ und die Zahl 10 für „schlimmst möglich“ oder „vollständig beeinträchtigt“.

Die Fragen des BFI-SAF MPN Lebensqualitätsfragebogens sind in 4 Bereiche eingeteilt, die sich mit den Leitsymptomen und typischen Beschwerden der MPN auseinandersetzen (Scherber et al. 2011).

Dazu gehören die folgenden Symptome:

1. Fatigue:

Fatigue gehört zu den Leitsymptomen der MF. Um Fatigue bei den Patienten zu messen wurde der Brief Fatigue Inventory-Fragebogen (BFI) übernommen, welcher bereits validiert ist um Fatigue zu beurteilen. Die ersten 9 Fragen die im MPN-SAF Fragebogen erscheinen, gehören zu dem BFI Fragebogen. Die ersten 3 Fragen des BFI beziehen sich auf den momentanen Ermüdungsgrad, und den normalen und schlimmsten Ermüdungsgrad in den letzten 24 Stunden. Die weiteren 6 Fragen gehen darauf ein wie sehr die Ermüdung der letzten 24 Stunden die allgemeine Aktivität, die Stimmung, das Gehvermögen, die normale Arbeit (zu Hause und außer Haus), die Beziehung zu anderen Menschen und die Lebenslust beeinträchtigt (Scherber et al. 2011).

2. Symptome die auf die Splenomegalie zurückzuführen sind:

Zu den Symptomen gehören ein schnelles Sättigungsgefühl, Oberbauchschmerzen, Unwohlsein, Untätigkeit oder Husten aufgrund von Diaphragma Irritationen (Scherber et al. 2011).

3. Katabolische und proliferative Symptome:

Hierbei handelt es sich um die Symptome Nachtschweiß, Juckreiz, Knochenschmerzen, Fieber, und Gewichtsverlust (Scherber et al. 2011).

4. Andere Symptome, die von Patienten genannt worden sind:

Darunter finden sich unter anderem Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten, Schwindel, Schlafprobleme, Probleme im Sexualbereich und trübe oder depressive Stimmung (Scherber et al. 2011).

5. Frage nach der subjektiven Lebensqualität:

Die letzte Frage des MPN-SAF Fragebogens lautet: „Wie empfinden Sie Ihre allgemeine Lebensqualität?“ (Scherber et al. 2011).

3.5.1 Auswertung BFI-SAF MPN Lebensqualitätsfragebogen

Der BFI-SAF MPN Lebensqualitätsfragebogen ist ein rein deskriptiver Fragebogen. Die Auswertung wird in dieser Studie mithilfe des Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS) vorgenommen. Der MPN-SAF TSS ist ein valides, kurz gefasstes Messinstrument um die Beschwerden von Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen im klinischen Alltag und in Studien zu messen und zu vergleichen (Emanuel et al. 2012).

Der MPN-SAF TSS wird als Mittelwert aus 10 Items des MPN-SAF Fragebogens gebildet. Bei der Berechnung des Scores liegt der Fokus auf den 9 klinisch relevantesten Symptomen der Myelofibrose:

1. Konzentrationsfähigkeit
2. schnelles Sättigungsgefühl
3. Juckreiz
4. Inaktivität
5. Nachtschweiß
6. Knochenschmerzen
7. Bauchbeschwerden
8. Gewichtsverlust
9. Fieber

(Emanuel et al. 2012).

Als zusätzliches Item kommt aus dem BFI-Fragebogenteil „schlimmster Ermüdungsgrad während der letzten 24 Stunden“ (Fatigue) hinzu. Als „moderat“ gilt ein MPN-SAF TSS Item, wenn die Symptome als 4 von 10 oder 6 von 10 bewertet wurden und als

„stark“ oder „schwer“ gilt wenn die Symptome 7 von 10 auf einer Skala von 0 bis 10 angegeben wurden (Emanuel et al. 2012).

Der MPN-SAF TSS kann für all die Patienten berechnet werden, die mindestens 6 der 10 Items beantwortet haben Diese Mittelwerte werden mit 10 multipliziert, um einen Messbereich von 0-100 zu erreichen (range= 0-100). 100 Punkte repräsentieren den höchst möglichen Symptomschweregrad (Emanuel et al. 2012).

4 Ergebnisse

Von den initial befragten Patienten, die an einer primären oder sekundären Myelofibrose (MF) erkrankt waren und mit einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) therapiert worden waren, haben 78 Patienten die ihnen zugesandten Fragebögen beantwortet und zurückgeschickt. Von diesen 78 Patienten konnten die Daten von 77 Patienten zur Analyse verwandt werden.

4.1 Allgemeine und demographische Daten

Tab. 9: Allgemeine und demographische Daten des Patientenkollektivs

Deskriptive Daten	Gruppe 1 (n= 24)	Gruppe 2 (n= 16)	Gruppe 3 (n= 22)	Gruppe 4 (n= 15)	Total (n= 77)
Monate nach SZT	6-36	>36-60	>60-85	>85-146	6-146
Medianes Alter	61.6 (r: 40-72)	65.5 (r: 47-79)	59.5 (r: 41-73)	60.0 (r: 40-72)	61.0 (r: 40-79)
Geschlecht					
weiblich	10 (42%)	9 (56%)	13 (59%)	8 (53%)	40 (52%)
männlich	14 (58%)	7 (44%)	9 (41%)	7 (47%)	37 (48%)
PMF	16 (66,7%)	9 (56%)	13 (59%)	9 (60%)	47 (61%)
post-ET MF	4 (16,5%)	3 (19%)	4 (18%)	3 (20%)	14 (18%)
post-PV MF	4(16,5%)	4 (25%)	5 (23%)	3 (20%)	16 (21%)
cGvHD					
none	11 (46%)	12 (75%)	16 (73%)	13 (87%)	52 (68%)
limited	8 (33%)	3 (19%)	1 (4%)	2 (13%)	14 (18%)
extensive	5 (21%)	1 (6%)	5 (23%)	0 (0%)	11 (14%)
Rezidiv					
Nein	22 (92%)	14 (87,5%)	17 (77%)	11 /3%)	64 (83%)
Ja	2 (8%)	2 (12,5%)	5 (23%)	4 (27%)	13 (17%)
Spender verwandt	6 (25%)	2 (12,5%)	7 (32%)	5 (33%)	20 (26 %)
unverwandt	18 (75%)	14 (87,5%)	12 (55%)	10 (67%)	54 (70%)
HLA matched	20 (83%)	12 (75%)	18 (82%)	10 (67%)	60 (78%)
mismatched	4 (17%)	4 (25%)	4 (18%)	5 (33%)	17 (22%)
Remission					
Nein	2 (8%)	16 (100%)	2 (9%)	1 (7%)	5 (6,5%)
Ja	22 (92%)	0 (0%)	20 (91%)	14 (93%)	72 (93,5%)

n= Anzahl, r= range

In der obigen Tabelle 9 wurden alle relevanten Daten der Patienten zusammengefasst. Die primäre Myelofibrose (PMF) wurde bei rund zweidrittel (61%) der Patienten diagnostiziert. Bei den übrigen 39% der Patienten wurde entweder eine post-ET MF (18%) oder eine post-PV MF (21%) nachgewiesen.

Es waren insgesamt 39% der Patienten von einer chronischen GvHD (cGvHD) betroffen, davon hatten 18% eine limitierte und 14% in der Ausprägung eine extensive cGvHD. Die Stammzellspende erhielten die meisten Patienten (70%) von einem nicht-verwandten Spender (Donor). Eine Spende von einem verwandten Spender war somit nur bei 26% der 77 Patienten der Fall. Bei den restlichen 4% der Patienten wurde keine Angabe dazu gemacht, ob der Patient eine Spende von einem verwandten oder nicht verwandten Spender erhalten hat. 78% der Patienten erhielten eine HLA-kompatible Spende. Insgesamt haben 13 der 77 Patienten ein Rezidiv erlitten.

4.2 Alter zum Zeitpunkt der Befragung

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Befragung betrug im Durchschnitt $61 \pm 8,4$ Jahre (40 Jahre bis 79 Jahre). Der Großteil der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Alter zwischen 45 und 73 Jahren (94,8%). Drei Patienten waren jünger als 45 Jahre (3,9%). Nur ein Patient war älter als 73 Jahre (1,3%) (siehe Abb.1).

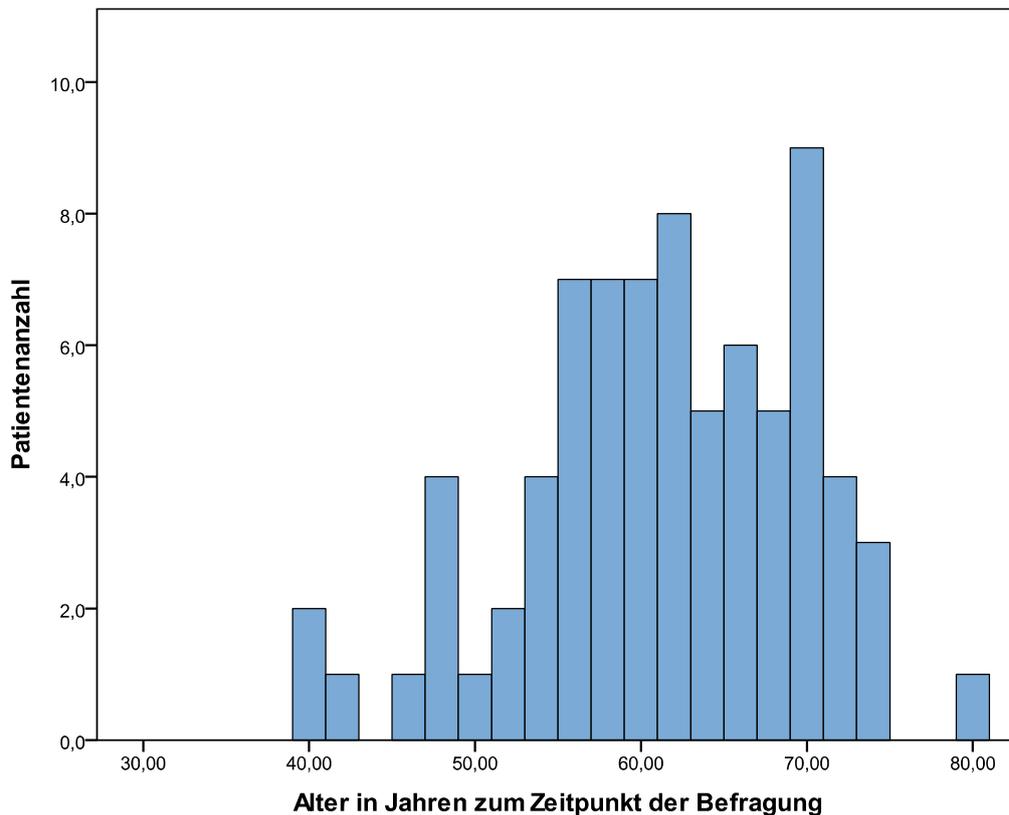


Abb. 1 Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung

4.3 Alter zum Zeitpunkt der Transplantation

Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation (SZT) lag bei $55,9 \pm 8,9$ Jahre. Der jüngste Patient der eine SZT erhielt war 33 Jahre alt, und der älteste Patient 74 Jahre. Die Altersverteilung der befragten Patienten unserer Gruppe passt zu dem klassischen Erkrankungsgipfel der Myelofibrose, die sich meist im Alter zwischen 50 und 60 Jahren manifestiert.

4.4 Länge des Follow-ups

Die Stammzelltransplantation (SZT) der teilnehmenden Patienten lag zum Zeitpunkt der Befragung unterschiedlich lange zurück. In der unten stehenden Grafik (Abb. 2) ist die Anzahl der Monate, die seit der SZT bis zur Befragung vergangen sind, dargestellt. Im Durchschnitt lag die allogene SZT $58,2 \pm 32,3$ Monate (6 bis 146 Monate) zurück.

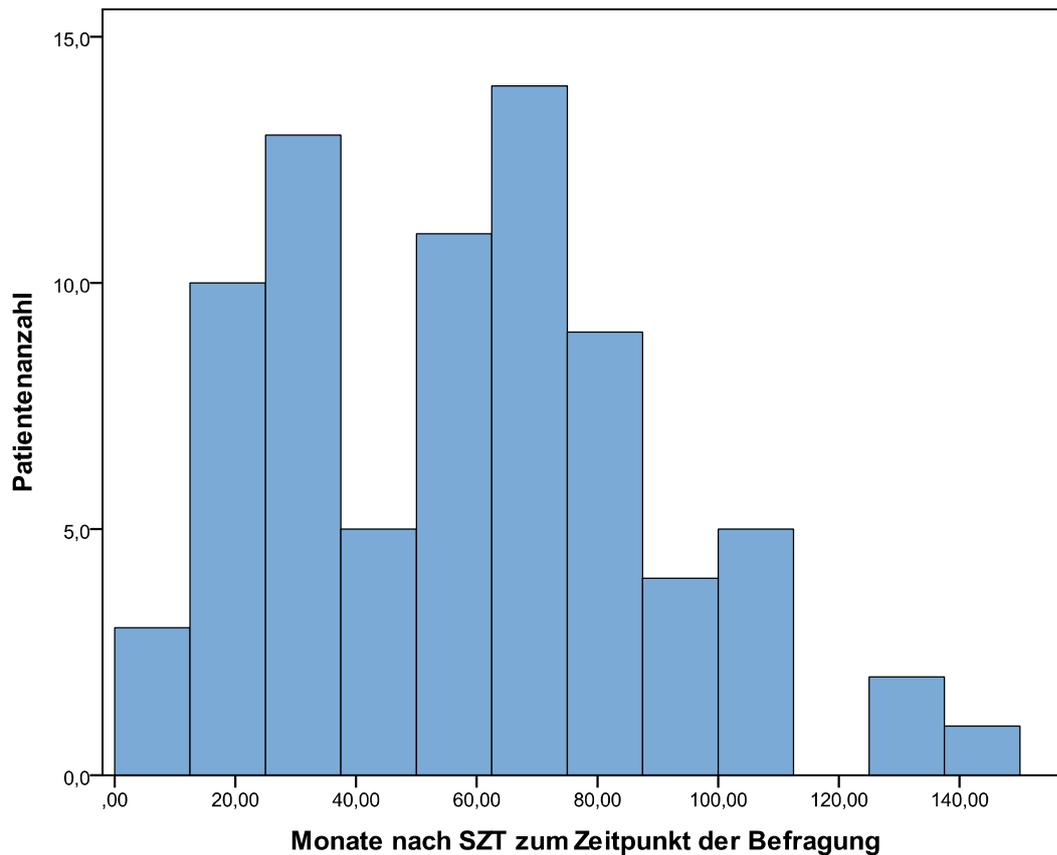


Abb. 2: Follow-up nach allogener Stammzelltransplantation

4.5 Gesamtscore des Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation (FACT-BMT)

Der durchschnittlich erreichte Wert für den Gesamtscore des FACT-BMT-Fragebogens aller Patienten betrug $115,5 \pm 17,3$ Punkte. Der niedrigste Gesamtscore lag bei 77,3 Punkten und der höchste bei 145,8 Punkten. Für einen der 77 Patienten wurde kein FACT-BMT Score berechnet, da nicht ausreichend Angaben im Fragebogen vorlagen, um ein Ergebnis zu erhalten. Somit basierte der errechnete Wert des Gesamtscores des FACT-BMT-Fragebogens aller Patienten auf 76 von 77 Patienten.

Die berechneten Mittelwerte des Gesamtscores des FACT-BMT und die zugehörige Standardabweichung gesplittet nach Gruppenzugehörigkeit sind in der folgenden Tabelle aufgezeigt.

4.5.1 Einfluss des Follow-ups (Zeit nach Transplantation)

Tab. 10: FACT-BMT Gesamtscore der Gruppen

Gruppen eingeteilt nach Zeit nach Transplantation	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
1 = 6-36 Monate	24	86,0	141,8	115,3	16,6
2 = >36-60 Monate	15	77,3	145,8	120,9	17,5
3 = >60-85 Monate	22	81,7	141,0	112,4	15,5
4 = >85-146 Monate	15	79,0	145,8	115,3	20,9

Die QQ-Plots und der Shapiro Wilk Test ergaben keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, so dass parametrische Testverfahren wie die Varianzanalyse (ANOVA) und der t-Test angewandt werden konnten.

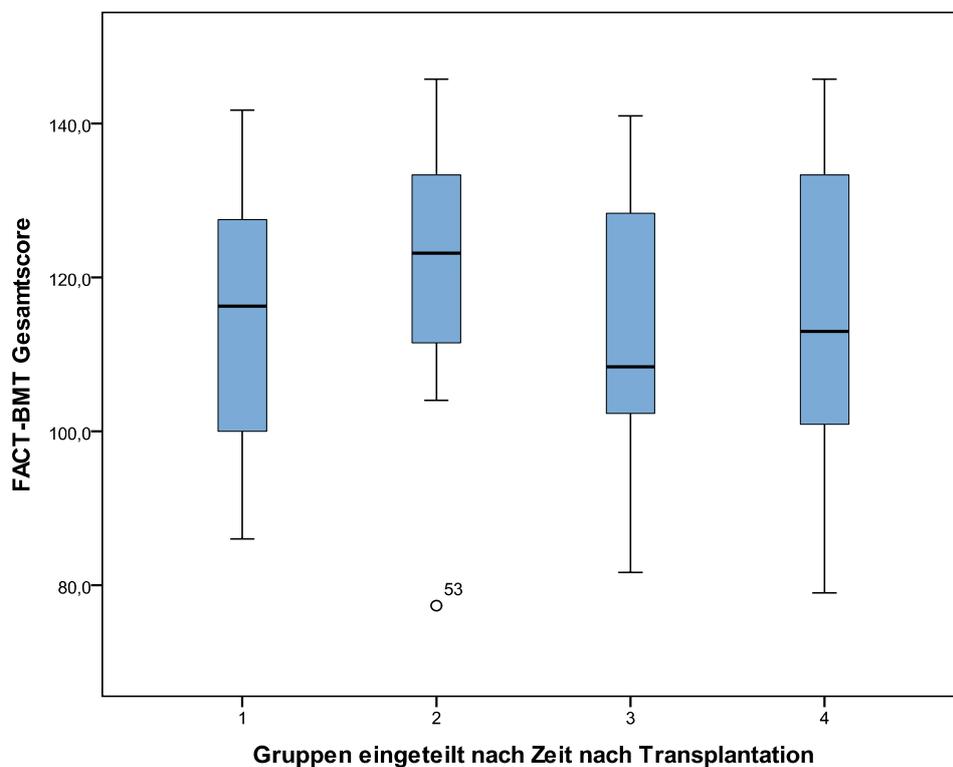


Abb. 3: FACT-BMT Gesamtscore der Gruppen 1-4

Beim Vergleich der Ergebnisse für die einzelnen Gruppen ließ sich erkennen, dass die Gesamtpunktzahlen für den FACT-BMT nah beieinander lagen (siehe Tab. 10 und Abb. 3). Die Varianzanalyse zeigte, dass es bezogen auf die Länge des Follow-ups keinen signifikanten Unterschied im FACT-BMT Gesamtscore gab ($p=0,541$).

4.5.2 Einfluss des Geschlechts

Im Durchschnitt ergab sich für teilnehmenden Frauen für den FACT-BMT Gesamtscore ein Wert von $114,2 \pm 18,7$ und bei Männern $117,0 \pm 15,8$ (siehe Abb. 4). Beim Vergleich der Ergebnisse von Männern und Frauen mittels Varianzanalyse ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen ($p=0,440$).

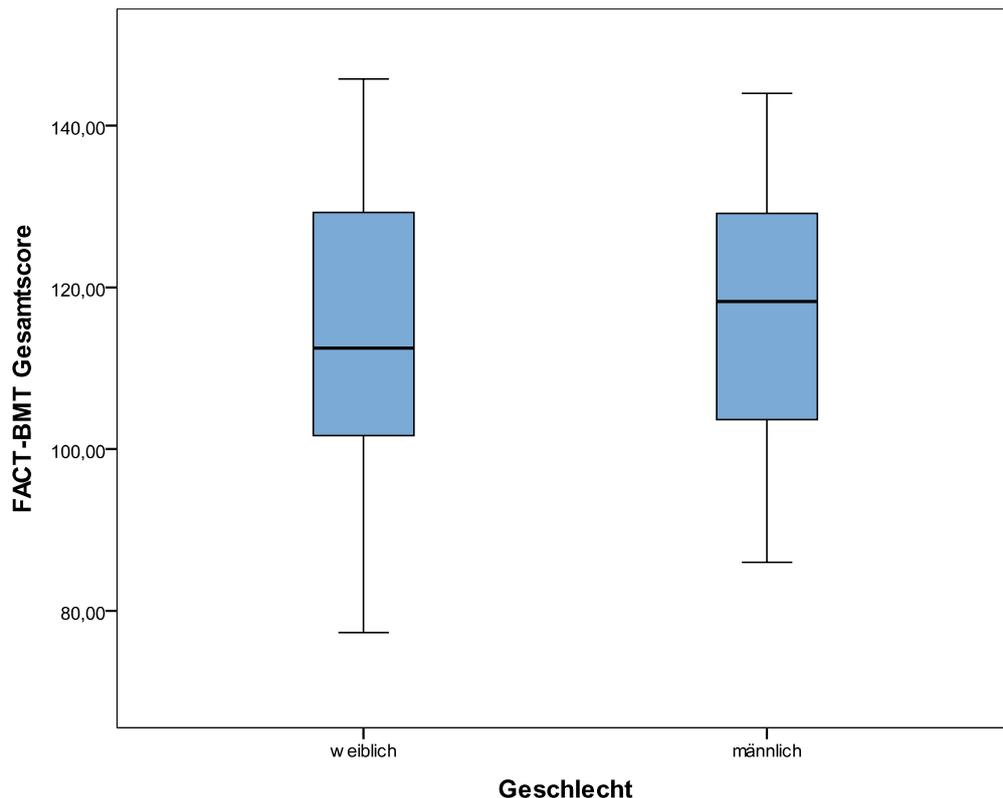


Abb. 4: FACT-BMT Gesamtscore nach Geschlecht

4.5.3 Einfluss des Alters

Es wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des FACT-BMT Gesamtscores und dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung gab. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 61 Jahren. Der jüngste Patient war 40 Jahre, der älteste Patient 79 Jahre alt. Die Varianzanalyse ergab, dass das Alter der Patienten keinen signifikanten Einfluss auf den FACT-BMT Gesamtscore hatte ($p=0,563$).

4.5.4 Einfluss der HLA-Übereinstimmung (match/ mismatch)

Von 77 Patienten wurden 60 Patienten mit einer HLA-identische Stammzellspende (match) transplantiert, wo hingegen 17 Patienten eine nicht HLA-identische Spende (mismatch) vom Spender (Donor) erhielten. Der durchschnittliche Wert für Patienten mit HLA-identischer Spende erreichte beim FACT-BMT Gesamtscore einen Wert von $116,6 \pm 17,1$ und für Patienten mit einer nicht HLA-identischen Spende ergab sich ein mittlerer Wert von $111,8 \pm 17,9$. Die Abbildung Nr. 5 veranschaulicht ebenso wie die Varianzanalyse, dass es keinen signifikanten Unterschied für den FACT-BMT Gesamtscore für HLA-identische oder nicht HLA-identische transplantierte Patienten gab ($p=0,296$).

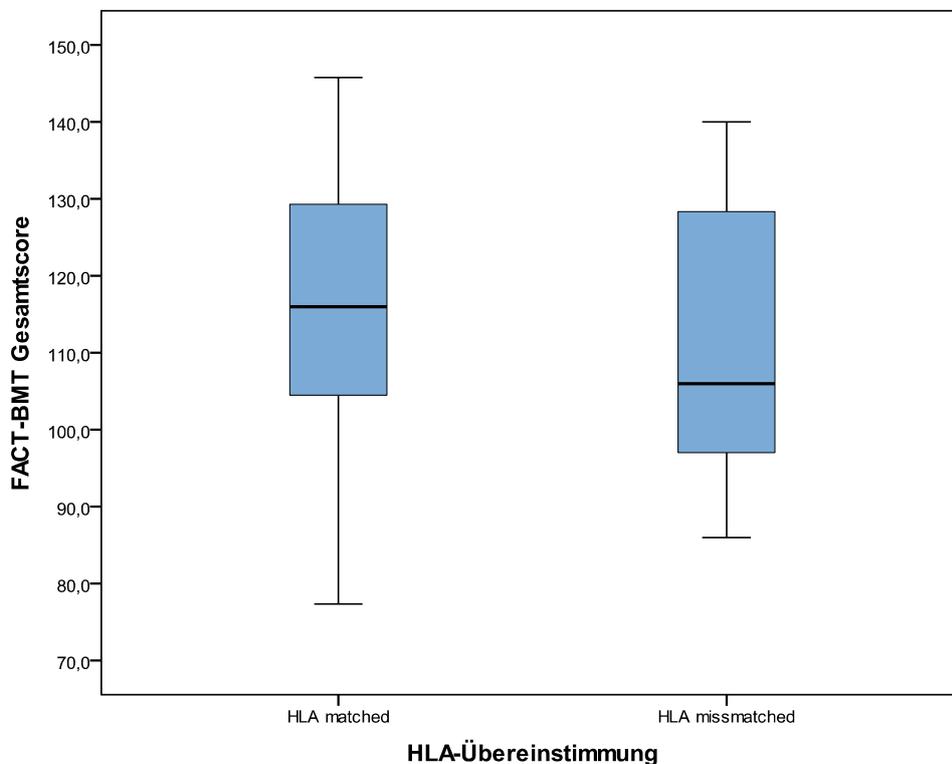


Abb. 5: FACT-BMT Gesamtscore in Abhängigkeit der HLA-Übereinstimmung

4.5.5 Einfluss der chronischen Graft-versus-Host-Reaktion (cGvHD)

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung zeigten 52 Patienten keine chronische Graft-versus-Host-Reaktion (cGvHD). 14 Patienten hatten eine cGvHD des Ausprägungsgrades „limited“ und 11 Patienten zeigten Zeichen einer „extensive“ cGvHD. Für die Pati-

enten, die zum Zeitpunkt der Befragung keine cGVHD aufwiesen, ergab sich ein durchschnittlicher Wert für den FACT-BMT Gesamtscore von $116,4 \pm 17,6$, für Patienten mit einer limited cGVHD ein durchschnittlicher Wert von $118,4 \pm 16,8$ und für Patienten die von einer cGVHD in der Ausprägung extensive betroffen waren, ein Mittelwert von $108,2 \pm 16,2$ Punkten. Es konnte kein signifikanter Einfluss des Vorliegens einer cGVHD und deren Ausprägungsgrad, auf den FACT-BMT Gesamtscore nachgewiesen werden ($p=0,293$).

4.5.6 Einfluss der primären oder sekundären Myelofibrose

Alle teilnehmenden Patienten sind an einer Myelofibrose erkrankt (MF). Unter einer primären Form litten 47 Patienten, eine sekundär erworbene MF wurde bei 30 Patienten festgestellt, bei 14 Patienten nach essentieller Thrombozythämie (post-ET MF), bei 16 Patienten nach Polycythaemia vera (post-PV MF).

Der Mittelwert des FACT-BMT Gesamtscores für Patienten mit einer primären Myelofibrose (PMF) lag bei $115,1 \pm 16,3$. Bei Patienten mit post-ET MF ergab sich ein mittlerer Wert von $115,0 \pm 22,5$, bei Patienten die von einer post-PV MF betroffen waren, ein durchschnittlichen Wert von $117,4 \pm 16,5$. Insgesamt lagen die Werte aller drei Patientengruppen dicht beieinander, was in der Abbildung 6 veranschaulicht wurde. Der Vergleich der Mittelwerte der Patienten mit PMF, post-ET MF und post-PV MF, ergab statistisch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,921$).

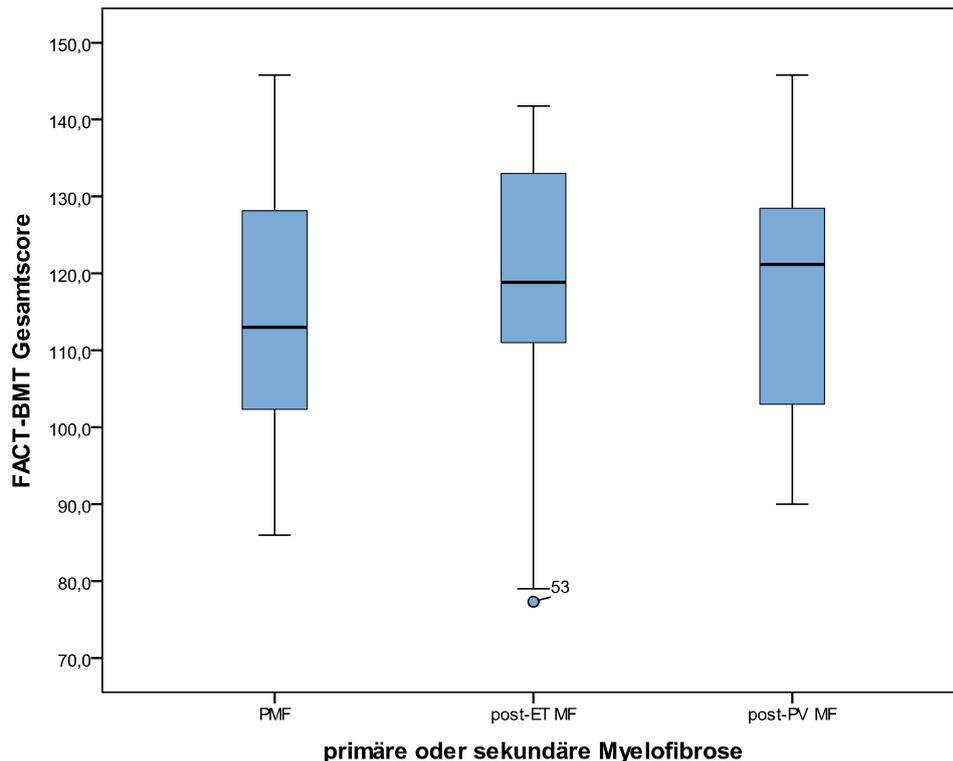


Abb. 6: FACT-BMT Gesamtscore primärer und sekundärer Myelofibrose

4.5.7 Einfluss eines Rezidivs und Erreichen der kompletten Remission

Es wurde getestet, ob das Vorkommen eines Rezidivs und das Erreichen einer kompletten Remission in der Krankengeschichte der Patienten einen Einfluss auf das Ergebnis des FACT-BMT Gesamtscore haben. 64 (83,1%) der einbezogenen Patienten waren frei von einem Rezidiv und 13 (16,9%) Patienten entwickelten ein Myelofibrose (MF) Rezidiv. Fünf Patienten erreichten keine komplette Remission. Es lag kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen der Varianzanalyse der Patienten hinsichtlich des Vorkommens eines Rezidivs ($p=0,342$) oder des Erreichens einer kompletten Remission vor ($p=0,933$).

4.6 Untergruppen des Functional Assessment of Cancer Therapy Bone Marrow Transplantation Fragebogens (FACT-G)

Die fünf Untergruppen des FACT-BMT-Fragebogen bestehen aus Seelischem Wohlbefinden, Körperlichem Wohlbefinden, Sozialem Wohlbefinden (Verhältnis zu Freunden, Bekannten und ihrer Familie), Funktionsfähigkeit und Zusätzlichen Faktoren.

In der untenstehenden Grafik (siehe Abb. 7) wurden die Ergebnisse aller Patienten für die Untergruppen des FACT-BMT vergleichsweise dargestellt. Unter den Untergruppen Körperliches Wohlbefinden, Soziales Wohlbefinden, Seelisches Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit erlangte die Untergruppe Körperliches Wohlbefinden mit einem Mittelwert von $22,7 \pm 4,5$ die höchsten Werte. Mit nur kleinem Abstand dahinter folgte der Bereich Soziales Wohlbefinden mit durchschnittlich $22,4 \pm 4,7$ Punkten. Seelisches Wohlbefinden mit durchschnittlich $19,9 \pm 3,1$ Punkten und der Bereich Funktionsfähigkeit mit durchschnittlich $20,6 \pm 4,7$ Punkten ordneten sich kurz dahinter ein. Die Untergruppe Zusätzliche Faktoren fiel etwas aus dem Bild heraus, mit dem hohen durchschnittlichen Wert von $29,8 \pm 5,1$ Punkten. Jedoch ist dabei zu beachten, dass hier eine größere Punktespannweite möglich ist ($r=0-40$).

Die Untergruppen Seelisches Wohlbefinden, Körperliches Wohlbefinden, Soziales Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit ergeben zusammen den FACT-G (General Score). Der FACT-G Score aller Patienten betrug durchschnittlich $85,7 \pm 13,1$ Punkte.

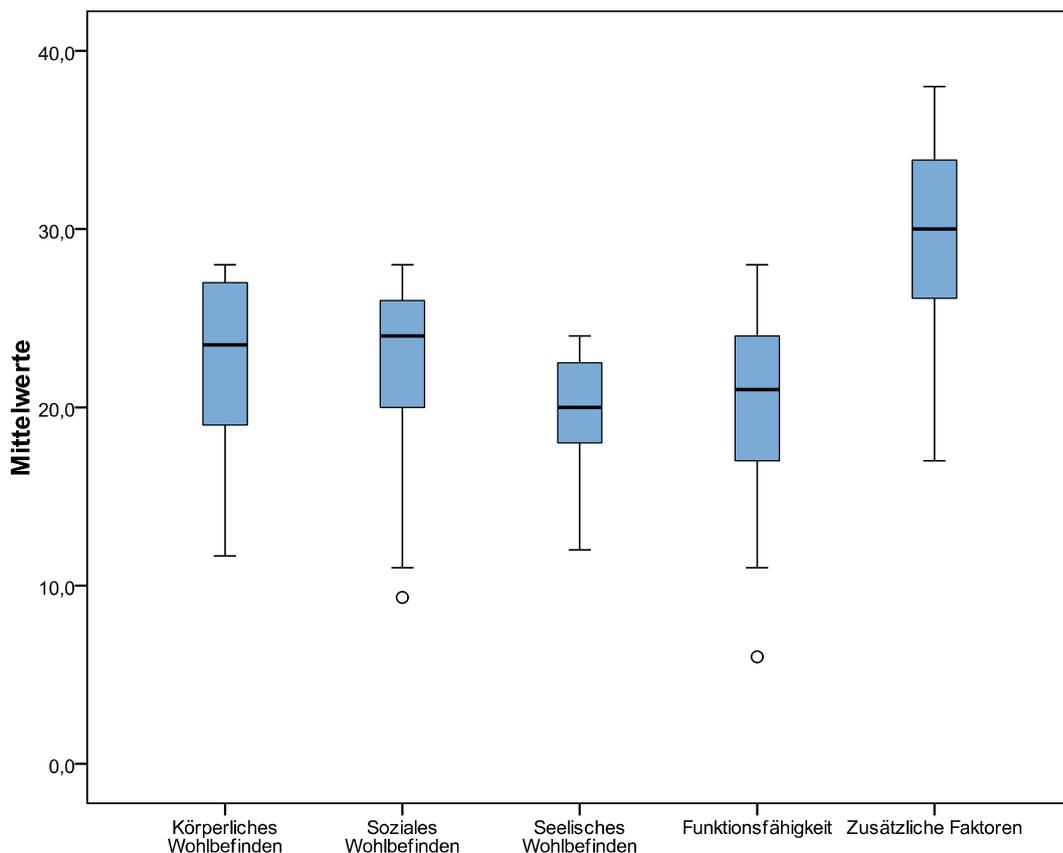


Abb. 7: FACT-G Untergruppen

4.6.1 Einfluss des Follow-ups (Zeit nach Transplantation)

Bei allen 5 Untergruppen und dem FACT-G wurde untersucht ob es einen Zusammenhang zwischen den erreichten Ergebnissen und der Zeit zwischen Datenerhebung und Transplantation gab. In der Abbildung Nr. 8 wurden die Mittelwerte der Untergruppen und des FACT-G für die Gruppen 1-4 dargestellt. Für keine der Untergruppen und den FACT-G war ein signifikanter Unterschied mittels Multivariatanalyse zwischen den Gruppen nachzuweisen und somit für die unterschiedlichen Zeiträume nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) nachzuweisen (alle p-Werte >0,3).

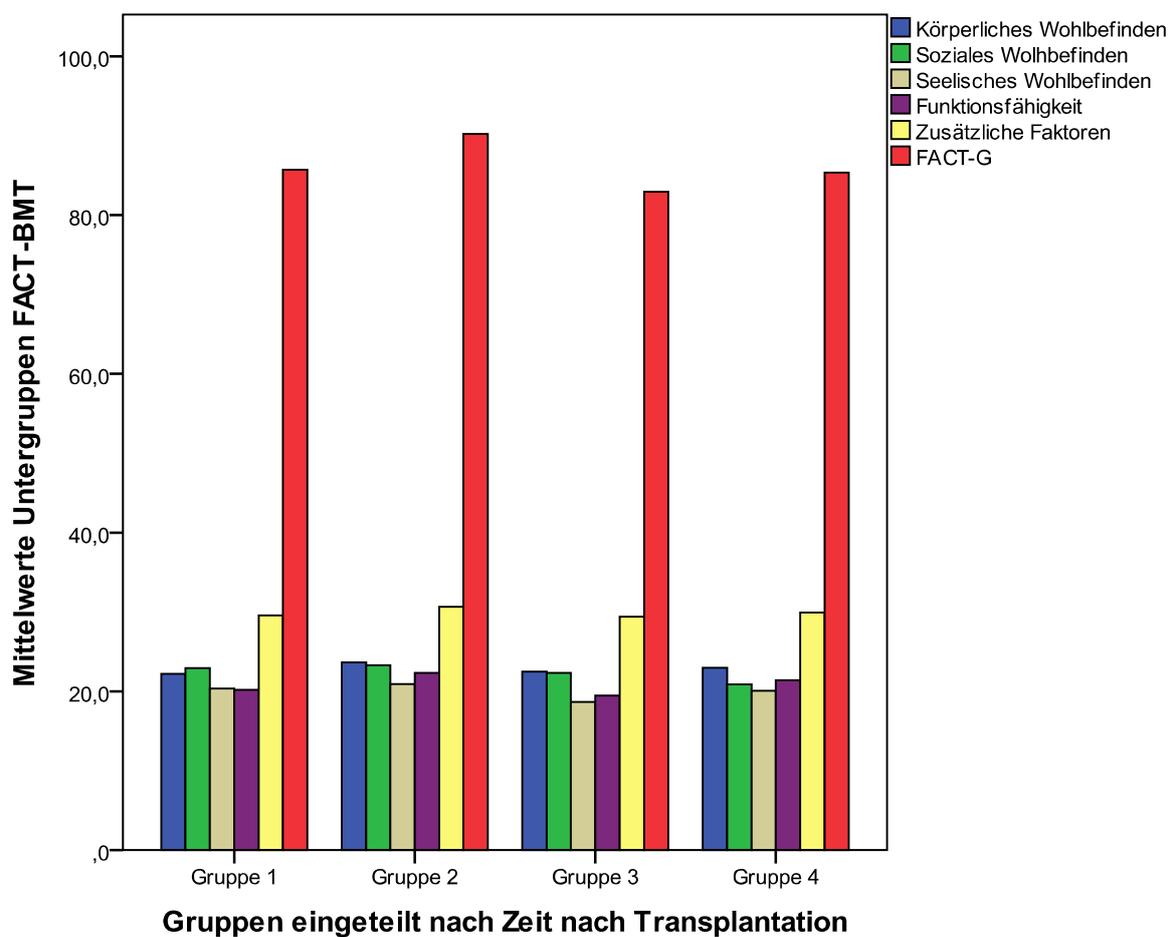


Abb. 8: FACT-G Untergruppen aufgeteilt nach Follow-up

4.6.2 Einfluss des Geschlechts

Der durchschnittliche Wert in der Untergruppe Seelisches Wohlbefinden betrug $19,9 \pm 3,1$ Punkte. Männer erreichten im Durchschnitt einen Wert von $20,7 \pm 2,4$ Punkten, wohingegen Frauen im Durchschnitt einen Wert von $19,2 \pm 3,1$ Punkten erlangten. Die

statistische Analyse ergab hierbei einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen ($p=0,028$). In den übrigen Untergruppen und im FACT-G ergab sich kein signifikanter Unterschied für die FACT-BMT Werte zwischen Männern und Frauen (alle p -Werte $>0,3$).

4.6.3 Einfluss des Alters

Bezüglich des Alters ließen sich in allen Untergruppen und dem FACT-G keine signifikanten Unterschiede für die FACT-BMT Werte errechnen (alle p -Werte $>0,2$).

4.6.4 Einfluss der HLA-Übereinstimmung (match/ mismatch)

Es wurde kein signifikanter Einfluss einer HLA-identischen oder nicht HLA-identischen Spende auf die Ergebnisse aller 5 Untergruppen und den FACT-G festgestellt (alle p -Werte $>0,1$).

4.6.5 Einfluss der chronischen Graft-versus-Host-Reaktion (cGVHD)

Das Vorliegen einer cGVHD (siehe Abb. 9) erzeugte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der FACT-BMT-Ergebnisse der fünf Untergruppen (alle p -Werte $>0,08$).

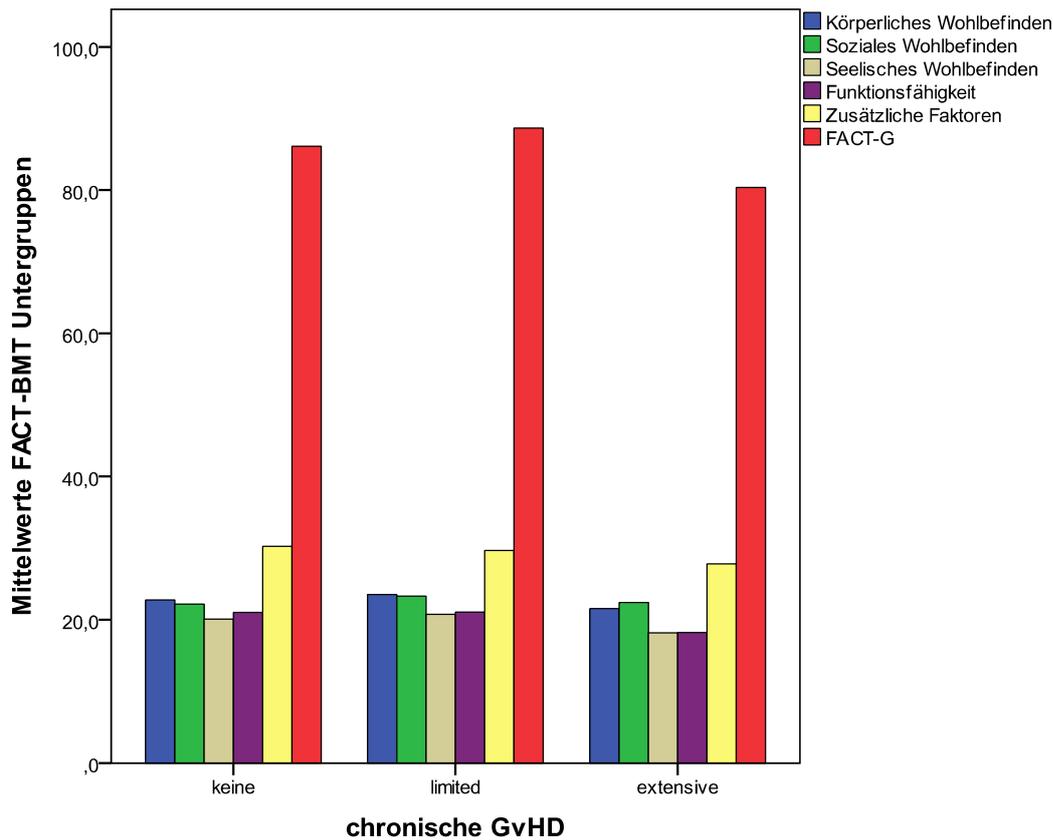


Abb. 9: FACT-G Untergruppen nach Vorliegen einer chronischen GvHD

4.6.6 Einfluss der primären oder sekundären Myelofibrose

Es ergab sich in den Ergebnissen aller Untergruppen des FACT-BMT kein signifikanter Unterschied für das Vorliegen einer primären Myelofibrose (PMF), einer post-PV MF oder einer post-ET MF (alle p-Werte >0,07).

4.6.7 Einfluss eines Rezidivs und Erreichen der kompletten Remission

Ebenso wie für den FACT-BMT-Gesamtscore wurde hier getestet ob das Vorliegen eines Rezidivs oder das Erreichen der kompletten Remission einen Einfluss auf die Ergebnisse der fünf Untergruppen hat. Es wurde kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse für das Vorkommen eines Rezidivs oder das Erreichen der kompletten Remission errechnet (Rezidiv alle p-Werte >0,09 Remission alle p-Werte >0,28).

4.7 Körperliches Wohlbefinden

In der Untergruppe Körperliches Wohlbefinden betrug der durchschnittliche Score des Patientenkollektivs $22,7 \pm 4,5$ Punkte (11,7 bis 28). Bei der Frage, ob es den Patienten an Energie fehlt, gaben 79% an, dass es Ihnen gar nicht bis mäßig an Energie fehlt. Über Übelkeit klagten 19% der Patienten und davon nur 3% über „ziemliche“ Übelkeit. Zu der Frage, wie stark sich die Patienten durch ihre körperliche Verfassung eingeschränkt fühlen den Bedürfnissen ihrer Familie gerecht zu werden, gaben 13% an, dass sie sich ziemlich bis sehr eingeschränkt fühlen. Keine, bis nur ein wenig Schmerzen verspürten rund 75% und nur ein Patient gab an starke Schmerzen zu haben. Den höchsten Punktwert in dieser Kategorie ergab sich bei der Frage, ob die Patienten zeitweilig im Bett bleiben müssen, hier gaben 88% an dies überhaupt nicht zu müssen (siehe Tab.11).

Tab. 11: Fragen Körperliches Wohlbefinden

Fragen	überhaupt nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
Verlust an Energie (n=77)	21 (27%)	19 (25%)	21 (27%)	12 (16%)	4 (5%)
Übelkeit (n=76)	61 (79%)	11 (14%)	1 (1%)	3 (4%)	0 (0%)
Schwierigkeiten Bedürfnissen der Familie gerecht zu werden aufgrund körperl. Verfassung (n=77)	37 (48%)	19 (25%)	11 (14%)	9 (12%)	1 (1%)
Schmerzen (n=74)	45 (58%)	13 (17%)	11 (14%)	4 (5%)	1 (1%)
Beeinträchtigung durch Nebenwirkung der Behandlung (n=77)	31 (40%)	22 (29%)	16 (21%)	7 (9%)	1 (1%)
Kranksein (n=77)	42 (55%)	21 (27%)	12 (16%)	2 (3%)	0 (0%)
Bettlägerigkeit (n=77)	68 (88%)	5 (7%)	2 (3%)	2 (3%)	0 (0%)

4.8 Soziales Wohlbefinden (Verhältnis zu Freunden, Bekannten und ihrer Familie)

Mit durchschnittlich $22,4 \pm 4,7$ Punkten gehörte die Untergruppe Soziales Wohlbefinden zu den höher bewerteten Bereichen des Fragebogens.

67,5% der Patienten gaben an sehr viel seelische Unterstützung von ihrer Familie erhalten zu haben. Weitere 65% der Patienten fühlten sich von Seiten der Freunde ziemlich bis sehr unterstützt. Die Patienten gaben an im Allgemeinen von der eigenen Familie in 89,6% ziemlich bis sehr und in nur 9,5% überhaupt nicht bis mäßig unterstützt zu werden. Zu 88,3% wurde für die Patienten zufriedenstellend über ihre Erkrankung gesprochen. Viele Punkte erreichte insbesondere die Frage nach der Verbundenheit zum eigenen Partner/ Partnerin. Sehr eng verbunden zu ihrem Partner, oder der Person die ihnen am nächsten steht, fühlten sich 85,7% der Patienten. Anders verhielt es sich mit der Zufriedenheit des Sexuallebens. 22 Patienten hatten zu der Frage nach dem Sexualleben angegeben, dass sie auf diese Frage nicht antworten möchten. Zwei Patienten gaben gar keine Antwort auf die Frage nach ihrem Sexualleben. 22,6% der übrigen 53 Patienten waren überhaupt nicht zufrieden mit ihrem Sexualleben, 35,8% waren ziemlich zufrieden und 9,4% waren sehr zufrieden (siehe Tab. 12).

Tab. 12: Fragen Soziales Wohlbefinden (Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie)

Fragen	überhaupt nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
Ich stehe meinen Freunden nahe (n=75)	2 (2,6%)	2 (2,6%)	12 (15,6%)	30 (39%)	29 (37,7%)
Seelische Unterstützung durch Familie (n=76)	2 (2,6%)	4 (5,2%)	4 (5,2%)	14 (18,2%)	52 (67,5%)
Unterstützung durch Freunde (n=74)	5 (6,5%)	6 (7,8%)	13 (16,9%)	24 (31,2%)	26 (33,8%)
Akzeptanz der Krankheit durch die Familie (n=76)	2 (2,6%)	2 (2,6%)	3 (3,9%)	16 (20,8%)	53 (68,8%)
Ich bin damit zufrieden, wie wir innerhalb meiner Familie über meine Krankheit reden (n=76)	0 (0%)	3 (3,9%)	5 (6,5%)	20 (26%)	48 (62,3%)
Verbundenheit zum Partner (n=76)	2 (2,6%)	0 (0%)	2 (2,6%)	6 (7,8%)	66 (85,7%)
Zufriedenheit Sexualeben (n=53)	12 (15,6%)	8 (10,4%)	9 (11,7%)	19 (24,7%)	5 (6,5%)

4.9 Seelisches Wohlbefinden

Mit durchschnittlich $19,9 \pm 3,1$ Punkten erreichte die Kategorie Seelisches Wohlbefinden die niedrigste Punktzahl der 4 Untergruppen.

Wenige der Patienten waren von starker Traurigkeit betroffen und 81,8% der Patienten gaben an, dass sie gar nicht oder nur ein wenig traurig sind. Fast alle Patienten waren hoch zufrieden mit der Bewältigung ihrer Krankheit (93,5% ziemlich/ sehr) und haben nicht die Hoffnung im Kampf gegen ihre Erkrankung (89,6% überhaupt nicht) verloren. Die Angst, dass sich der eigene Zustand verschlechtern könnte, war bei 33,8% der Patienten gar nicht vorhanden, da hingegen hatten 59,8% leichte bis mäßige Angst vor einer Zustandsverschlechterung und 6,5% starke Angst (ziemlich/ sehr) (siehe Tab. 13).

Tab. 13: Fragen Seelisches Wohlbefinden

Fragen	überhaupt nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
Ich bin traurig (n=77)	39 (50,6%)	24 (31,2%)	11 (14,3%)	2 (2,6%)	1 (1,3%)
Zufriedenheit mit eigener Krankheitsbewältigung (n=77)	2 (2,6%)	0 (0%)	3 (3,9%)	27 (35,1%)	45 (58,4%)
Verlust Hoffnung im Kampf gegen die Krankheit (n=77)	69 (89,6%)	8 (10,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nervosität (n=77)	32 (41,6%)	27 (35,1%)	8 (10,4%)	6 (7,8%)	4 (5,2%)
Sorgen über den Tod (n=77)	40 (51,9%)	25 (32,5%)	7 (9,1%)	3 (3,9%)	2 (2,6%)
Sorgen über Zustandsverschlechterung (n=77)	26 (33,8%)	33 (42,9%)	13 (16,9%)	2 (2,6%)	3 (3,9%)

4.10 Funktionsfähigkeit

Mit durchschnittlich $20,6 \pm 4,7$ Punkten befand der Bereich Funktionsfähigkeit im Mittelfeld der verschiedenen Untergruppen. Kaum beeinträchtigt beim Verrichten von Arbeit (inklusive Arbeiten im Haushalt) waren 63,7% der Patienten. 27,3% gaben an mäßig in der Lage zu sein arbeiten zu können. Für die Mehrheit der Patienten schien die Arbeit die sie verrichten erfüllend zu sein (39% ziemlich/ 32,5% sehr).

Wenige der Patienten hatten Probleme ihre Krankheit zu akzeptieren (5,2% überhaupt nicht/ ein wenig). Ähnliche Werte ergaben sich bei den Fragen nach Genuss der Freizeit, des Lebens und ob die Patienten mit ihrem derzeitigen Leben zufrieden sind.

Mehr als zwei Drittel der Patienten teilten mit, dass sie ihr Leben (71,5% ziemlich/ sehr) und ihre Freizeit (75,4% ziemlich/ sehr) besonders genießen könnten und ziemlich bis sehr zufrieden seien mit ihrem momentanen Leben (79,3% ziemlich/ sehr) (siehe Tab. 14).

Tab. 14: Fragen Funktionsfähigkeit

Fragen	überhaupt nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
Ich bin in der Lage zu arbeiten (n=77)	2 (2,6%)	5 (6,5%)	21 (27,3%)	29 (37,7%)	20 (26%)
Meine Arbeit (einschließlich zu Hause füllt mich aus) (n=76)	4 (5,2%)	5 (6,5%)	12 (15,6%)	30 (39%)	25 (32,5%)
Ich kann mein Leben genießen (n=76)	1 (1,3%)	2 (2,6%)	18 (23,4%)	29 (37,7%)	26 (33,8%)
Ich habe mich mit meiner Krankheit abgefunden (n=77)	2 (2,6%)	2 (2,6%)	8 (10,4%)	37 (48,1%)	28 (36,4%)
Ich schlafe gut (n=77)	6 (7,8%)	5 (6,5%)	25 (32,5%)	19 (24,7%)	22 (28,6%)
Ich kann meine Freizeit genießen (n=77)	0 (0%)	3 (3,9%)	16 (20,8%)	29 (37,7%)	29 (37,7%)
Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden (n=77)	1 (1,3%)	2 (2,6%)	13 (16,9%)	35 (45,5%)	26 (33,8%)

4.11 Zusätzliche Faktoren

Der Score für die Untergruppe Zusätzliche Faktoren erreichte durchschnittlich $29,8 \pm 5,1$ Punkte. Es ist zu beachten dass nur die Fragen BMT1-6, C6, C7, BMT8 und BL4 in den Score mit einbezogen wurden. Die Fragen BMT7, BMT9-18, B1 und BR1 werden derzeit nicht mit in die Untergruppe Zusätzliche Faktoren einbezogen und separat betrachtet wie bereits in Kapitel 3.4.1 erläutert wurde.

Große Angst vor einem Arbeitsverlust, oder die Arbeit im eigenen Haushalt nicht mehr ausführen zu können, existierte nur bei 7,8% der Patienten (ziemlich/ sehr). Ebenfalls nur wenige Patienten machten sich retrospektiv Sorgen darum, dass die Transplantation nicht erfolgreich sein könnte (3,9% ziemlich/ sehr). Die Folgen der Behandlung wurden von den Patienten unterschiedlich eingeschätzt. 13% der Patienten sagten, dass die Behandlungsfolgen ziemlich schlimmer seien, als sie es erwartet hätten. 33% gaben an dass die Behandlungsfolgen zumindest ein wenig bis mäßig schlimmer seien, als sie es sich vorgestellt hätten.

Die alleinige Fortbewegung war laut Angaben im Fragebogen für die meisten Patienten kein Problem 88,3% (ziemlich/ sehr). Insgesamt 2 Patienten gaben an nicht in der Lage zu sein sich alleine fortzubewegen.

74,4% der Patienten gaben an einen guten Appetit zu haben. 37,7% (ziemlich/ sehr) der Patienten wurden leicht müde, 18,2% mäßig, 20,8% ein wenig und 19,5% überhaupt nicht. Die Antworten der Patienten zur Frage, wie sehr sie Interesse an Sex hätten, variierten stark. 19,5% haben überhaupt kein Interesse an Sex. 14,3% der Patienten sind ein wenig interessiert an Sex, 31,2% mäßig, 24,7% ziemlich, und 5,2% sind sehr an Sex interessiert.

Die Frage ob Vertrauen zum Pflegepersonal bestand, wurde insgesamt von 65 Patienten beantwortet. 80,5% der Patienten haben Vertrauen in das Pflegepersonal (siehe Tab.15).

Tab. 15: Fragen Zusätzliche Faktoren (in FACT-BMT Gesamtscore)

Fragen	überhaupt nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
BMT1 Angst vor Arbeitsverlust oder Haushalt nicht mehr bewältigen zu können (n=74)	41 (53,2%)	22 (28,6%)	5 (6,5%)	2 (2,6%)	4 (5,2%)
BMT2 Ich fühle mich innerlich fern von anderen Menschen (n=76)	47 (61%)	13 (16,9%)	13 (16,9%)	3 (3,9%)	0 (0%)
BMT3 Ich mache mir Sorgen, dass die Transplantation nicht erfolgreich sein könnte (n=74)	48 (62,3%)	19 (24,7%)	4 (5,2)	2 (2,6%)	1 (1,3%)
BMT4 Die Folgen der Behandlung sind schlimmer als erwartet (n=76)	38 (49,4%)	15 (19,5%)	11 (14,3%)	10 (13%)	2 (2,6%)
C6 Ich habe einen guten Appetit (n=76)	2 (2,6%)	2 (2,6%)	14 (18,2%)	24 (31,2%)	34 (44,2%)
C7 Ich mag wie mein Körper aussieht (n=75)	3 (3,9%)	7 (9,1%)	18 (23,4%)	31 (40,3%)	16 (20,8%)
BMT5 Ich bin in der Lage mich alleine fortzubewegen (n=75)	2 (2,6%)	1 (1,3%)	4 (5,2%)	11 (14,3%)	57 (74%)
BMT6 Ich werde leicht müde (n=74)	15 (19,5%)	16 (20,8%)	14 (18,2%)	22 (28,6%)	7 (9,1%)
BL4 Ich habe Interesse an Sex (n=73)	15 (19,5%)	11 (14,3%)	24 (31,2%)	19 (24,7%)	4 (5,2%)
BMT8 Ich habe Vertrauen zum Pflegepersonal (n=65)	2 (2,6%)	0 (0%)	1 (1,3%)	22 (28,6%)	40 (51,9%)

4.12 Zusätzliche Faktoren außerhalb des Scores

In der untenstehenden Tabelle 16 sind die Fragen BMT7, BMT9-BMT18, B1 und BR1 aufgeführt. Diese Fragen erscheinen auf dem Functional Assessment of Cancer Therapy Bone Marrow Transplant Fragebogen unter der Kategorie Zusätzliche Faktoren. Derzeit werden diese Fragen jedoch nicht mit in den Score dieser Kategorie eingerechnet, daher wurden sie unabhängig davon aufgelistet und betrachtet (siehe Kapitel 3.4.1).

Es bestand bei 81,8% keine Sorge keine Kinder bekommen zu können. Ein Patient hatte große Sorge vor der Kinderlosigkeit (1,3%), und 13 Patienten machten keine Angaben zu dieser Frage (16,9%).

Die Entscheidung eine Knochenmarkstransplantation erhalten zu haben, bereute von den 77 Patienten die Mehrheit (94,8%) überhaupt nicht. Ein Patient bereute es ein wenig eine Knochenmarkstransplantation angenommen zu haben und ein anderer Patient bereute es sehr. Probleme sich Dinge merken zu können gaben 36,4% an. Davon können 1,3% sich überhaupt nichts merken, 3,9% ein wenig und 31,2% können sich mäßig gut Dinge merken. Konzentrationsschwierigkeiten traten zum Beispiel beim Lesen bei 9,1% auf, diese Patienten konnten sich gar nicht oder nur ein wenig konzentrieren. 57,2% der Patienten konnten sich nach eigenen Angaben gut konzentrieren (ziemlich/ sehr). Von häufig auftretenden Infektionen oder Erkältungen waren 15,6% betroffen. 63,7% der Patienten (überhaupt nicht/ ein wenig) litten nicht oft an Erkältungen oder Infektionen, 16,9% mäßig. Von der Veränderung des Geschmacks von Speisen fühlten sich 68,8% der Patienten in keiner Weise gestört. 18,2% machte es ein wenig zu schaffen, dass Speisen anders schmecken und 9,1% hatten diesbezüglich einen mäßigen Leidensdruck. Bei der Frage, ob die Patienten unter Zittern leiden würden, gaben 80,5% an, dass sie überhaupt kein Zittern verspüren, 9,1% ein wenig, 6,5% mäßig und 1,3% sehr. 62,3% der Patienten wiesen keine Atemnot auf. 19,5% litten ein wenig unter Atemnot und 7,8% mäßig. Rund 7,8% der Patienten gaben an, stark an Atemnot zu leiden (ziemlich/ sehr). Die Rate an Patienten die angab überhaupt keine Hautprobleme wie zum Beispiel Ausschlag oder Juckreiz zu haben, lag bei 53,2%. 18,2% der Patienten litten sehr unter Hautproblemen (ziemlich/ sehr).

Der Stuhlgang bereitete 60% der Patienten keine oder nur wenig Beschwerden (überhaupt nicht/ ein wenig). Die Krankheit der Patienten traf deren nächste Angehörige unterschiedlich hart. Zu 66,3% gaben die Patienten an, dass ihre Krankheit für die eigenen Angehörigen keine besondere oder eine leichte Härte darstellte (überhaupt nicht/ ein wenig). 16,9% der Patienten jedoch gaben an, dass es für ihre Angehörigen ein harter Schicksalsschlag war (ziemlich /sehr). Die Behandlungskosten, die durch ihre Krankheit entstanden, waren für 67,5% der Patienten gar keine Belastung. Eine leichte oder mäßige Belastung stellten sie für 26% der Patienten dar. Für 3,9% der Patienten ergaben sich aus den Behandlungskosten eine hohe Belastung für sie selbst oder ihre Familie (ziemlich/ sehr).

Tab. 16: Fragen Zusätzliche Faktoren (außerhalb des Scores)

Fragen	überhaupt nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
BMT7 Ich mache mir Sorgen, über meine Fähigkeit, Kinder zu bekommen (n=64)	63 (81,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)
BMT9 Ich bereue die Knochenmarkstransplantation (n=75)	73 (94,8%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)
BMT10 Ich kann mir Dinge merken (n=74)	1 (1,3%)	3 (3,9%)	24 (31,2%)	28 (36,4%)	18 (23,4%)
BR1 Ich kann mich konzentrieren (z.B. beim Lesen) (n=73)	2 (2,6%)	5 (6,5%)	22 (28,6%)	23 (29,9%)	21 (27,3%)
BMT11 Ich habe oft Erkältungen/Infektionen (n=74)	24 (31,2%)	25 (32,5%)	13 (16,9%)	5 (6,5%)	7 (9,1%)
BMT12 Ich sehe verschwommen (n=73)	31 (40,3%)	24 (31,2%)	7 (9,1%)	6 (7,8%)	5 (6,5%)
BMT13 Der veränderte Geschmack von Speisen macht mir zu schaffen (n=75)	53 (68,8%)	14 (18,2%)	7 (9,1%)	1 (1,3%)	0 (0%)
BMT14 Ich leide unter Zittern (n=75)	62 (80,5%)	7 (9,1%)	5 (6,5%)	1 (1,3%)	0 (0%)
B1 Ich leide unter Atemnot (n=75)	48 (62,3%)	15 (19,5%)	6 (7,8%)	5 (6,5%)	1 (1,3%)
BMT15 ich habe Hautprobleme, die mir zu schaffen machen (Juckreiz, Ausschlag etc.) (n=75)	41 (53,2%)	14 (18,2%)	6 (7,8%)	10 (13%)	4 (5,2%)
BMT16 Ich habe Probleme mit dem Stuhlgang (n=73)	46 (59,7%)	14 (18,2%)	6 (7,8%)	4 (5,2%)	3 (3,9%)
BMT17 Meine Krankheit ist eine besondere Härte für meine nächsten Angehörigen (n=75)	27 (35,1%)	24 (31,2%)	11 (14,3%)	9 (11,7%)	4 (5,2%)
BMT18 Die Behandlungskosten sind eine Belastung für mich oder meine Familie (n=75)	52 (67,5%)	12 (15,6%)	8 (10,4%)	2 (6,5%)	1 (1,3%)

4.13 Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS)

Der MPN-SAF TSS konnte für 76 der 77 Patienten berechnet werden. Ein Patient beantwortete weniger als 6 von 10 Fragen, sodass für diesen Patienten kein MPN-SAF TSS berechnet werden konnte. Im Durchschnitt erzielte die Patientengruppe für den MPN-SAF TSS $19,6 \pm 14,1$ Punkte. Die maximal erreichte Punktzahl betrug 63,8 Punkte und die niedrigste Punktzahl die errechnet werden konnte betrug 0 Punkte (siehe Abb.10).

Tab. 17: MPN-SAF TSS

Symptome	Anzahl Patienten		Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Inzidenz (%) [*]
	Gültig	Fehlend					
Schlimmster Ermüdungsgrad (Fatigue)	76	1	4,8	3,1	0	10	86
Frühes Sättigungsgefühl	76	1	2,2	2,6	0	10	60
Bauchbeschwerden	76	1	1,3	2,1	0	9	42
Untätigkeit	71	6	1,9	2,3	0	9	51
Konzentrations-schwierigkeiten	74	3	3,2	2,7	0	9	73
Nächtliches Schwitzen	75	2	1,3	1,9	0	8	40
Juckreiz (pruritus)	74	3	1,9	3,0	0	10	42
Knochenschmerzen	76	1	1,6	2,5	0	10	47
Fieber (>37,8 Grad Celsius)	73	4	0,2	1,0	0	7	8
Gewichtsverlust	75	2	0,9	2,2	0	10	20

*Für die Inzidenz gilt, dass der Score >0 sein muss

In der Tabelle Nr. 17 wurden die Mittelwerte, die dazugehörige Standardabweichung und die minimalen und maximalen Werte der einzelnen Items des MPN-SAF TSS aufgezeigt. Alle Mittelwerte der Items des MPN-SAF TSS lagen unter dem Wert 5 auf einer Skala von 0-10. Den höchsten Mittelwert ($4,8 \pm 3,1$ Punkte) und die höchste Inzidenz (86%) erbrachte das Item schlimmster Ermüdungsgrad/ Fatigue in den letzten 24 Stunden. Das Konzentrationsschwierigkeiten, z.B. beim Lesen, auftreten wurde ebenso von der Mehrheit der Patienten bejaht. Dieses Item gliederte sich mit einem

Mittelwert von $3,2 \pm 2,7$ Punkten hinter dem Item Fatigue ein. Ein frühes Sättigungsgefühl (60%) und das Gefühl der Untätigkeit (51%) belasteten mit Mittelwerten $<2,3$ Punkte knapp mehr als die Hälfte der Probanden. In den restlichen 6 Items Nächtliches Schwitzen, Knochenschmerzen, Bauchbeschwerden, Juckreiz, Fieber und Gewichtsverlust zeigten sich weniger als 50% der Patienten symptomatisch. Am wenigsten klagten die Patienten über Fieber (8%) und einen ungewollten Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten (20%).

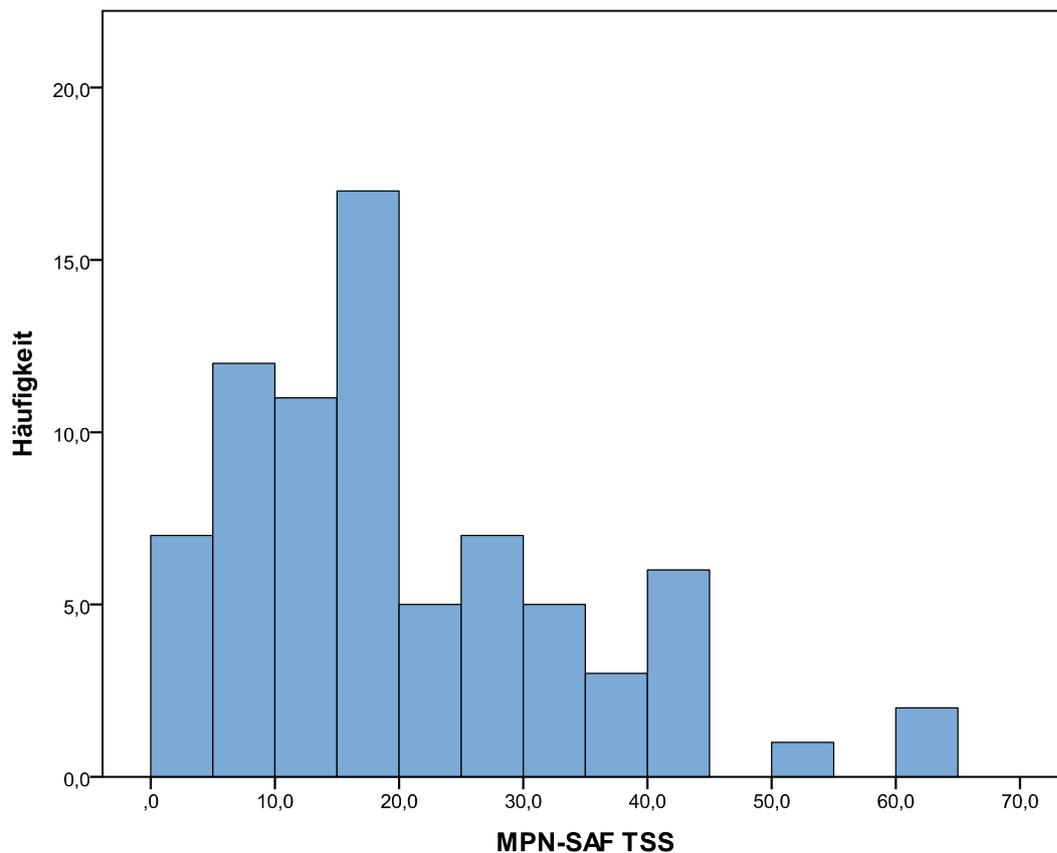


Abb. 10: MPN-SAF TSS

4.13.1 Einfluss des Follow-ups (Zeit nach Transplantation)

In der Tabelle 18 wurden die Mittelwerte, der maximal erzielte Wert, der minimal erzielte Wert und die dazugehörige Standardabweichung des MPN-SAF TSS für die Gruppen 1-4 aufgelistet. Gruppe 2 wies mit einem Mittelwert von $21,2 \pm 17,9$ Punkten den höchsten Wert für den MPN-SAF TSS auf. Den höchsten einzelnen Wert für den MPN-SAF TSS erreichte ein Patient in Gruppe 3 mit 63,8 Punkten.

Tab. 18: MPN-SAF TSS aufgeteilt nach Gruppen 1-4

Gruppen eingeteilt nach Zeit nach Transplantation	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
1= 6-36 Monate	23	0	40,0	19,3	11,4
2= >36-60 Monate	16	0	60,0	21,1	17,9
3= >60-85 Monate	22	0	63,8	19,3	15,5
4= >85-146 Monate	15	0	50,0	18,9	12,4

Es wurde mittels statistischer Varianzanalyse getestet ob es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für den MPN-SAF TSS gibt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede im MPN-SAF TSS für die einzelnen Gruppen nachgewiesen werden ($p=0,9$) woraus sich ergibt, dass vergangene Zeit nach Transplantation keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hatte. Diese Ergebnisse werden in der unten stehenden Abbildung 11 noch einmal verdeutlicht.

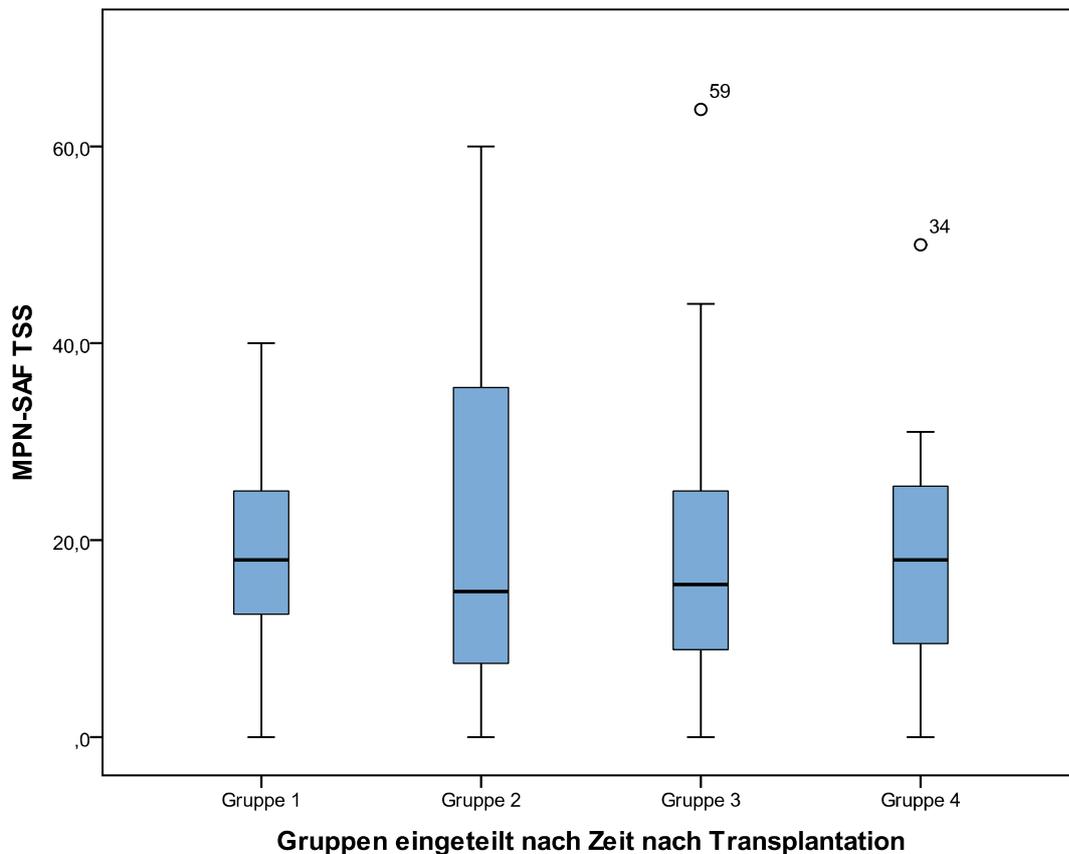


Abb. 11: MPN-SAF TSS nach Follow-up

4.13.2 Einfluss des Geschlechts

Wie viele Studienteilnehmer weiblich oder männlich waren wurde bereits in Kapitel 4.1 beschrieben. Männliche Studienteilnehmer erreichten durchschnittlich $19,1 \pm 10,9$ Punkte im MPN-SAF TSS Score. Weibliche Patienten machten im Durchschnitt $20,1 \pm 16,7$ Punkte im MPN-SAF TSS Score. Es bestand rechnerisch kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen von Männern und Frauen ($p=0,879$).

4.13.3 Einfluss des Alters

Die Altersverteilung der teilnehmenden Patienten wurde bereits im Kapitel 4.2 beschrieben. Für die Variable Alter ergab sich kein signifikanter Unterschied in den MPN-SAF TSS Werten ($p=0,145$).

4.13.4 Einfluss der HLA-Übereinstimmung (match/ mismatch)

Die deskriptiven Informationen zur Verteilung von HLA-identischen und nicht HLA-identischen Spenden unter den Patienten wurden unter Kapitel 4.1 beschrieben.

Patienten die eine HLA-identische Spende erhielten, erreichten im Durchschnitt $19,3 \pm 14,5$ Punkte im MPN-SAF TSS. Bei Patienten die eine nicht identische HLA-Spende bekamen, ergab sich ein Mittelwert von $20,7 \pm 13,0$ Punkte für den MPN-SAF TSS (siehe Abb. 12). Es wurde überprüft ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den MPN-SAF TSS Ergebnissen der Patienten mit einer HLA-identischen Spende oder nicht HLA-identischen Spende gibt. Die statistische Varianzanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen HLA-identisch oder nicht HLA-identisch transplantierten Patienten ($p= 0,657$).

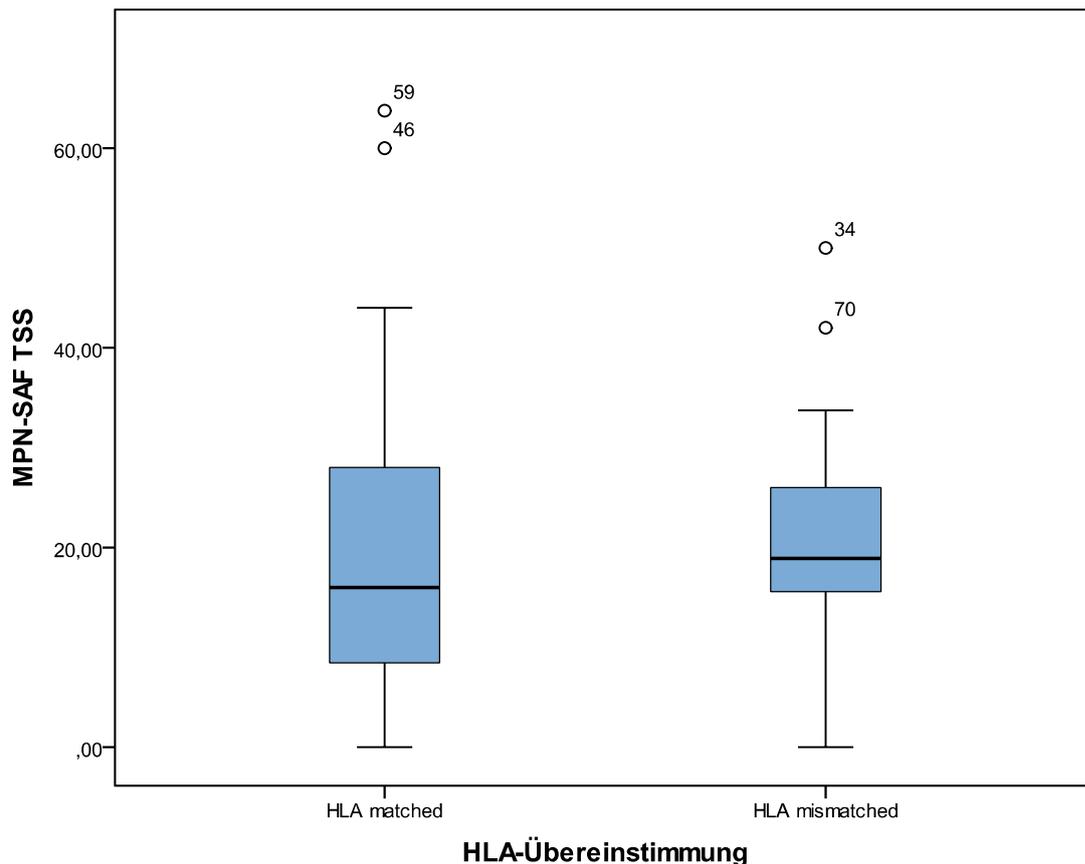


Abb. 12: MPN-SAF TSS nach HLA-Übereinstimmung

4.13.5 Einfluss der chronischen Graft-versus-Host-Reaktion (cGvHD)

Die Verteilung der chronischen GvHD unter den Patienten ist wurde bereits im Kapitel 4.1 dargestellt. Patienten die zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine cGvHD aufwiesen, erzielten im MPN-SAF TSS durchschnittlich $19,7 \pm 16,0$ Punkte. Patienten mit einer limited cGvHD erreichten im Durschnitt $19,8 \pm 10,0$ Punkte im MPN-SAF TSS. Patienten mit der stärksten Ausprägung der cGvHD, extensive, machten im MPN-SAF TSS durchschnittlich $18,11 \pm 9,0$ Punkte. Das Vorliegen einer cGvHD erbrachte nach statistischen Analysen keinen signifikanten Unterschied für die Ergebnisse des MPN-SAF TSS der Patienten ($p=0,810$).

4.13.6 Einfluss der primären oder sekundären Myelofibrose

Wieviele der teilnehmenden Patienten an einer primären oder sekundären Myelofibrose erkrankt waren wurde bereits im Kapitel 4.1 erfasst. Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF) erreichten durchschnittlich einen MPN-SAF TSS von $21,0 \pm 14,8$

Punkten. Bei Patienten die eine post-ET MF hatten, erzielten im Durchschnitt $18,4 \pm 13,1$ Punkte und Patienten mit einer post-PV MF $16,6 \pm 13,1$ Punkte (siehe Abb. 13). Es konnte zwischen Patienten mit PMF, Patienten mit post-ET MF oder post-PV MF mittels Varianzanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied für den MPN-SAF TSS nachgewiesen werden ($p=0,594$).

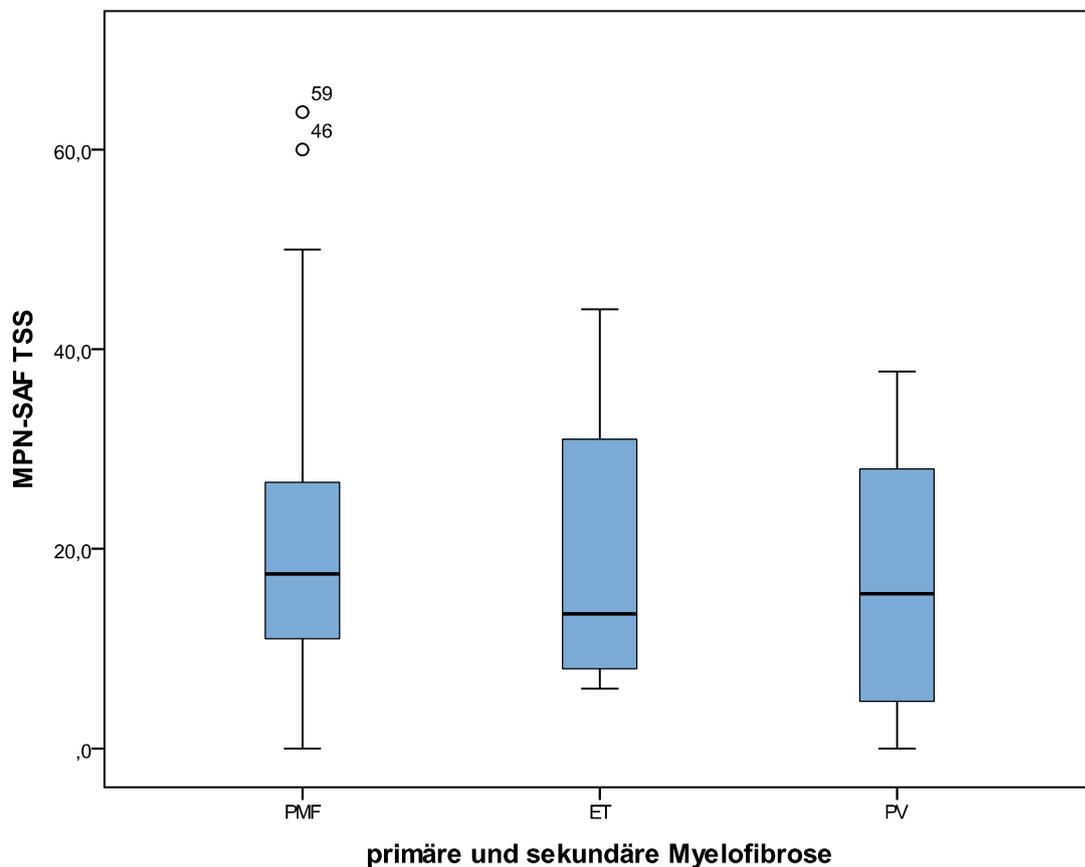


Abb. 13: MPN-SAF TSS nach primärer und sekundärer Myelofibrose

4.13.7 Einfluss eines Rezidiv und Erreichen der kompletten Remission

Das Auftreten von Rezidiven oder das Vorkommen einer Remission im Patientenkollektiv wurde in Kapitel 4.1 dargelegt. Rezidivfreie Patienten erreichten einen durchschnittlichen Wert von $19,6 \pm 14,8$ Punkte im MPN-SAF TSS. Der durchschnittliche Wert des MPN-SAF TSS lag bei Patienten die von einem Rezidiv betroffen waren bei $19,4 \pm 10,2$ Punkten. Es bestand laut statistischer Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen des MPN-SAF TSS Rezidiv freier Patienten und Patienten mit Rezidiv in der Krankengeschichte ($p= 0,772$).

Studienteilnehmer, die eine vollständige Remission erreichten, machten im Durchschnitt $19,9 \pm 14,4$ Punkte und Patienten, die nicht die komplette Remission erreichten hatten im Mittel $15,6 \pm 7,6$ Punkte im MPN-SAF TSS. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied der MPN-SAF TSS Ergebnisse bezüglich des Vorkommens einer kompletten oder nicht kompletten Remission (0,554).

4.14 MPN-SAF Fragebogen (Fragen die nicht im MPN-SAF TSS berücksichtigt wurden)

Unter diesem Absatz wurden alle Fragen analysiert und beschrieben, die zum MPN-SAF Fragebogen gehören aber nicht mit in den MPN-SAF TSS einbezogen wurden. Dazu zählen die in der untenstehenden Tabelle 19 aufgelisteten Fragen des MPN-SAF Fragebogens:

Tab. 19: MPN-SAF Fragen (die nicht im MPN-SAF TSS enthalten sind)

Symptome	Anzahl Patienten		Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Inzidenz (%) [*]
	Gültig	Fehlend					
Fatigue (BFI)	76	1	3,0	2,1	0	7	90
Bauchschmerzen	76	1	1,1	2,0	0	9	30
Kopfschmerzen	73	4	1,3	1,9	0	7	44
Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Benommenheit	74	3	1,7	2,2	0	9	52
Taubheitsgefühl/ Kribbeln an Händen und Füßen	73	4	2,1	2,8	0	9	47
Schlafprobleme	76	1	3,4	3,1	0	9	70
Depression oder trübe Stimmung	76	1	1,8	2,2	0	9	52
Schwierigkeiten im Sexualbereich	68	9	4,3	3,8	0	10	62
Husten	76	1	2,1	2,8	0	10	55
Wie empfinden Sie Ihre allgemeine Lebensqualität?	77	0	2,6	2,4	0	9	74

* Für die Inzidenz gilt, dass der Score > 0 sein muss

Die Frage nach dem schlimmsten Ermüdungsgrad wurde im MPN-SAF TSS als one-item BFI berücksichtigt. Die Studienteilnehmer erreichten durchschnittlich einen BFI-Score von $3,0 \pm 2,1$ Punkten. Mit 90% war Fatigue das am häufigsten vorkommende

Symptom. Mittels einfaktorieller Varianzanalyse wurde getestet ob ein signifikanter Unterschied für den BFI-Score zwischen den Gruppen, oder Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose bestand. Es konnte in beiden Fällen kein statistisch signifikanter Unterscheid für den BFI-Score errechnet werden ($p > 0,8$).

Die Frage nach dem Empfinden der allgemeinen Lebensqualität beantworteten 74% der Befragten mit einem Wert größer 0. Für alle Teilnehmer ergab sich ein Gesamtmittelwert von $2,6 \pm 2,4$ Punkten auf einer Skala von 0-10 für die Beurteilung der allgemeinen Lebensqualität. Von Schwierigkeiten im Sexualbereich, wie zum Beispiel mangelndes Interesse oder Funktionsstörungen, und Schlafproblemen teilten über 60% der Patienten mit. Für Probleme im Sexualbereich errechnete sich im Durchschnitt ein Wert von $4,3 \pm 3,8$ Punkten, der höchste Wert Mittelwert der sich für die Fragen außerhalb des MPN-SAF TSS berechnen ließ. 52% der Patienten gaben an Schwindel, Gleichgewichtsstörungen oder Benommenheit zu haben. Durchschnittlich wurde diese Symptomgruppe mit $1,7 \pm 2,2$ Punkten bewertet. Des Weiteren gaben Patienten Kopfschmerzen (44%), Parästhesien (47%), Depressive/ trübe Stimmung (52%) und Husten (55%) an.

Das am wenigsten vertretene Symptom war unter den restlichen Fragen des MPN-SAF Fragebogens, die nicht im MPN-SAF TSS enthalten waren Bauchschmerzen mit 30% und einem Mittelwert von $1,1 \pm 2,0$ Punkten. Insgesamt lagen alle Mittelwerte der in Tabelle 19 aufgeführten Fragen unter 5 Punkten.

4.15 Vergleich der FACT-G Ergebnisse mit einer Normalbevölkerung

Im kommenden Abschnitt wurde getestet, ob es signifikante Unterschiede in den Ergebnissen des FACT-G unserer Gruppen 1-4 (aufgeteilt nach Zeit nach Transplantation) und den Ergebnissen des FACT-G einer aus der Literatur entnommenen Normalbevölkerung gab. Dies erfolgte unter Anwendung von T-tests bei denen die Mittelwerte der Patientengruppen 1-4 mit denen der Normalbevölkerung gegeneinander getestet wurden.

Es wurden die Mittelwerte des FACT-G und dessen Untergruppen Körperliches Wohlbefinden, Seelisches Wohlbefinden, Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Ihrer Familie und Funktionsfähigkeit untersucht.

Die Daten der Normalbevölkerung stammen aus einer Publikation von Brucker et al. (Brucker et al. 2005). Bei der Normalbevölkerung handelte es sich um 1400 Teilnehmer, die vollkommen zufällig ausgewählt wurden. 1075 dieser Patienten beantworteten ausreichend den FACT-G Fragebogen. Das Alter dieser Teilnehmer verteilte sich zwischen 18 und 91 Jahren und circa 50% der Patienten waren weiblich. (Brucker et al. 2005) Zusätzliche Informationen zu der dort beschriebenen Normalbevölkerung können aus der genannten Publikation entnommen werden.

Die Ergebnisse der zum Vergleich aus der Literatur herangezogenen Normalbevölkerung sind in der Tabelle 20 aufgelistet.

Tab. 20: FACT-G und Untergruppen im Vergleich zur Normalbevölkerung

Gruppen eingeteilt nach Zeit nach Transplantation		Körperliches Wohlbefinden	Seelisches Wohlbefinden	Soziales Wohlbefinden	Funktionsfähigkeit	FACT-G
Gruppe 1 6-36 Monate nach Transplantation	Mittelwert	22,2	20,4	22,9	20,2	85,7
	SD	4,3	3,2	3,3	5,3	13,0
Gruppe 2 >36-60 Monate nach Transplantation	Mittelwert	23,4	20,8	23,3	21,9	90,2
	SD	4,2	2,0	5,4	4,0	12,3
Gruppe 3 >60bis 85 Monate nach Transplantation	Mittelwert	22,5	18,7	22,3	19,5	83,0
	SD	4,9	3,2	4,3	4,4	11,8
Gruppe 4 >85-146 Monate nach Transplantation	Mittelwert	23,0	20,1	20,9	21,4	85,3
	SD	5,0	3,3	6,3	5,0	15,7
Normalbevölkerung aus Literatur	Mittelwert	22,7	19,9	19,1	18,5	80,1
	SD	5,4	4,8	6,8	6,8	18,1

4.15.1 Körperliches Wohlbefinden

In der Untergruppe Körperliches Wohlbefinden lagen die Werte der Gruppen 1-4 und der Wert der Normalbevölkerung aus der Literatur dicht beieinander. Die Normalbevölkerung erreichte einen Durchschnittswert von $22,7 \pm 5,4$ und der Mittelwert der Gruppen 1-4 rangierte von 22,2 Punkten in Gruppe 1 bis 23,4 in Gruppe 2. Es ergab

sich zwischen den Ergebnissen der Gruppen der vorliegenden Arbeit und der Normalbevölkerung im Bereich Körperliches Wohlbefinden kein signifikanter Unterschied (alle p-Werte >0,4).

4.15.2 Soziales Wohlbefinden (Verhältnis zu Freunden, Bekannten und ihrer Familie)

Die Mittelwerte der Patientengruppen der vorliegenden Studie waren im Durchschnitt 1,9 bis 4,2 Punkte höher als der durchschnittliche Wert der Normalbevölkerung. Diese Abweichung bestätigte auch die Analyse mittels T-test. Die Gruppen 1-3 der vorliegenden Arbeit unterschieden sich signifikant vom Ergebnis der Normalbevölkerung in der Kategorie Soziales Wohlbefinden (p-Werte: Gruppe 1 p= 0,000; Gruppe 2 p=0,009; Gruppe 3 p=0,002). Gruppe 4 lag mit einem Mittelwert von $20,9 \pm 6,3$ nah an dem Mittelwert der Normalbevölkerung ($19,1 \pm 6,8$) und erzielte im T-test keinen signifikanten Unterschied (p=0,295) (siehe Abb. 14).

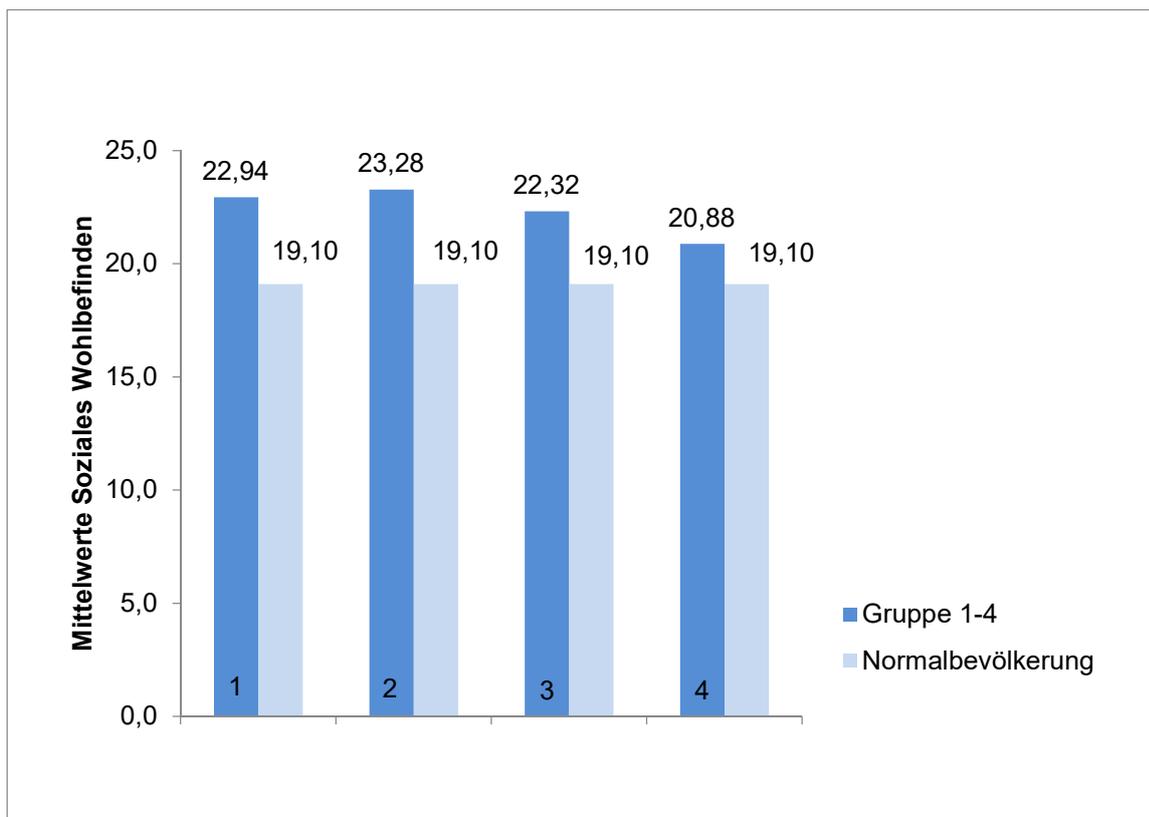


Abb. 14: Soziales Wohlbefinden im Vergleich zur Normalbevölkerung

4.15.3 Seelisches Wohlbefinden

Durchschnittlich erzielte die Normalbevölkerung aus der Literatur $19,9 \pm 4,8$ Punkte in der Kategorie Seelisches Wohlbefinden. Gruppe 1 ($20,4 \pm 3,2$), Gruppe 2 ($20,8 \pm 2$) und Gruppe 4 ($20,1 \pm 3,3$) erreichten geringfügig höhere Werte und Gruppe 3 ($18,7 \pm 3,2$) erzielte eine etwas niedrigere Punktzahl. Insgesamt lagen alle Werte dicht zusammen, sodass sich ebenfalls in dem T-test zeigte, dass es keine signifikanten Unterschiede gab (Gruppe 1 $p=0,480$, Gruppe 2 $p=0,118$, Gruppe 3 $p=0,084$, Gruppe 4 $p=0,849$).

4.15.4 Funktionsfähigkeit

Der durchschnittliche Wert der Normalbevölkerung im Bereich Funktionsfähigkeit lag bei $18,5 \pm 6,8$ Punkten. Alle Mittelwerte der Gruppen 1-4 im Bereich Funktionsfähigkeit fielen höher als die der Normalbevölkerung aus (siehe Abb. 15). Mittels T-test wurde ermittelt, dass sich die Ergebnisse der Patientengruppen 2 und 4 signifikant von dem Wert der Normalbevölkerung unterscheiden (Gruppe 2, $p=0,004$; Gruppe 4, $p=0,04$).

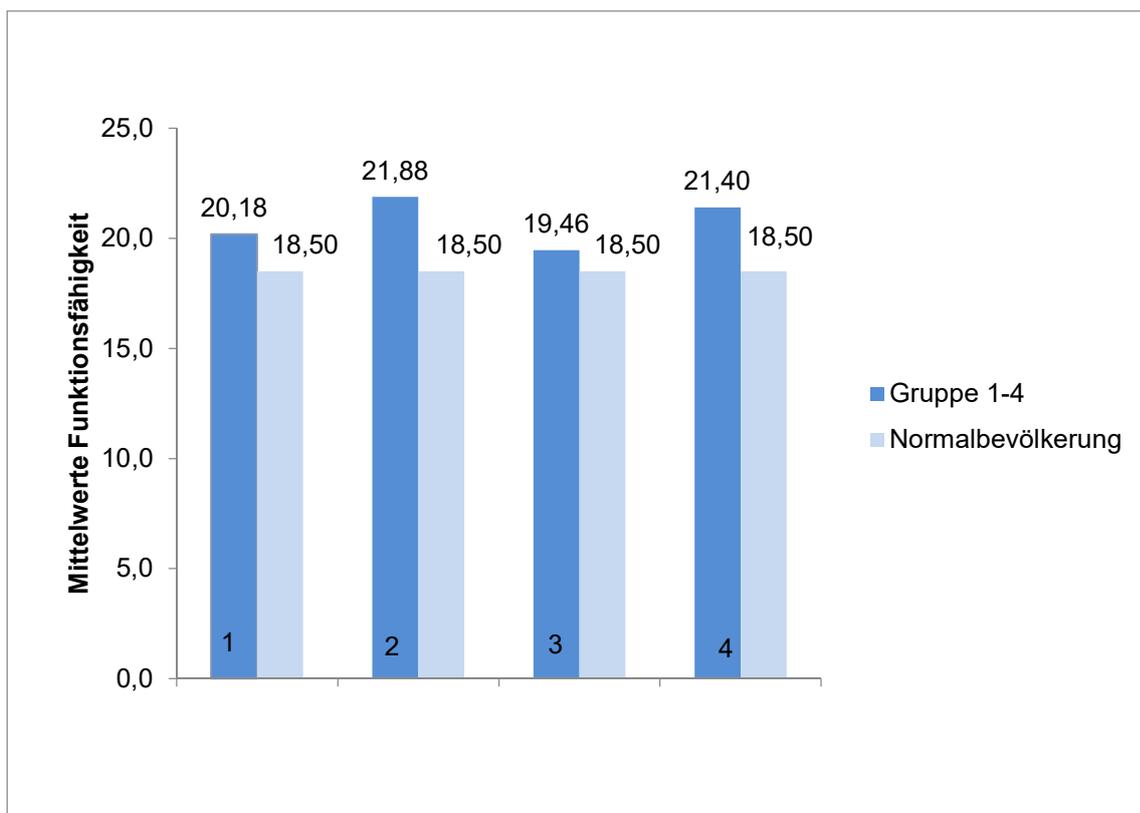


Abb. 15: Funktionsfähigkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung

4.15.5 FACT-G

Der durchschnittliche FACT-G Gesamtwert der Normalbevölkerung betrug $80,1 \pm 18,1$ Punkte. Alle FACT-G Mittelwerte der Patientengruppen der vorliegenden Arbeit waren höher als der der Normalbevölkerung aus der Literatur (siehe Abb. 16). Gruppe 1 ($85,7 \pm 13,0$) und Gruppe 2 ($90,2 \pm 12,3$) erreichten die höchsten Mittelwerte der Patientengruppen und zeigten im T-test, dass sie sich signifikant vom Ergebnis der Normalbevölkerung unterscheiden (Gruppe 1, $p=0,045$; Gruppe 2, $p=0,007$).

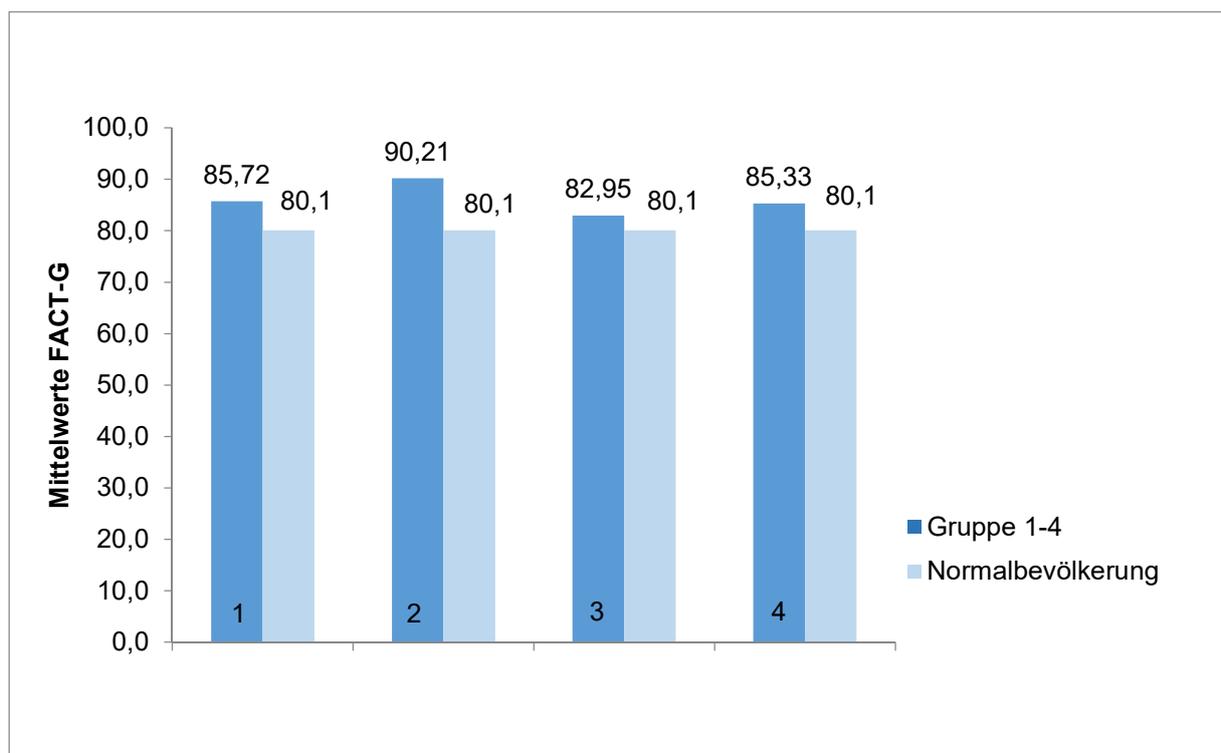


Abb. 16: FACT-G im Vergleich zur Normalbevölkerung

5 Diskussion

5.1 Einleitung zur Diskussion

Bei ausgewählten Patientenkollektiven mit Myelofibrose (MF) gilt die allogene Stammzelltransplantation (SZT) als bisher einzige kurative Therapie. Es gibt bereits einige Publikationen, die das Vorgehen, die klinischen Erfolge und das Outcome von MF-Patienten nach allogener SZT beschreiben. Es existieren jedoch bislang kaum Daten über die Veränderung der Lebensqualität von MF-Patienten nach allogener SZT.

Auskunft und Wissen über die gesundheitsbezogene Lebensqualität und ihre Veränderung nach Therapie kann von großem Nutzen sein, bessere Entscheidungen zu treffen, z.B. bezüglich der Therapieauswahl. Weiterhin ermöglicht die Evaluation der Lebensqualität zu Beginn, und die Änderung während der Therapie, Veränderungen der Lebensqualität schneller festzustellen und ggf. zeitnah die Therapie selbst gut zu beurteilen, wenn nötig patientengerecht umzustellen, oder eine gezielte Begleittherapie einzuleiten. Es sollten aufgrund dieser Kenntnisse eben nicht nur die klinischen Parameter der Patienten betrachtet werden, sondern zusätzlich der subjektiven Sichtweise des Patienten mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Ziel dieser Studie war es retrospektiv die Lebensqualität des vorliegenden Patientenkollektivs nach der Therapie mit allogener SZT zu messen, sowie festzustellen, ob bestimmte Faktoren Einfluss darauf haben, und ob sich die Lebensqualität des Patientenkollektivs zu einer Normalbevölkerung unterscheidet.

Es erfolgte eine Datenanalyse von Patienten, die aufgrund einer MF im Zeitraum zwischen 1999 und 2011 in den Universitätskliniken Dresden, Tübingen, Düsseldorf, Göttingen, Regensburg und Hamburg und der DKD Helios Klinik Wiesbaden allogent Stammzelltransplantiert wurden.

5.2 Limitationen der Studie

Zu den Vorteilen dieser retrospektiven Querschnittstudie zählt die Möglichkeit in einem kurzen Zeitraum viele Patienten zu befragen, und somit viele verschiedene Merkmale und einflussreiche Faktoren gleichzeitig zu betrachten. Retrospektive Datenerhebungen bergen jedoch auch Nachteile. Recall-Biases, sogenannte Erinnerungsfehler der Patienten können auftreten. Das Erinnerungsvermögen der Patienten kann sich unterscheiden, und es kann dazu kommen, dass ein Patient die Gegenstände der Erhebung

in zeitlich falsche Reihenfolge bringt, Details vergisst, oder mittlerweile Vorkommnisse in einem anderen Zusammenhang abgespeichert hat, sodass er retrospektiv andere Angaben macht als er zum Beispiel zu einem anderen Zeitpunkt nach der allogenen SZT gemacht hätte. Zusätzlich sind retrospektive Studien immer abhängig von einer korrekten Dokumentation der Patientendaten. Mangelhafte Dokumentation kann ein Ausschlusskriterium für die Studie sein, welches die Anzahl der einzubeziehenden Fälle verkleinert, und damit auch die Aussagefähigkeit der Studie verringern kann.

Bei der Anwendung von Fragebögen, die die Patienten selbstständig ausfüllen, kann es ebenfalls zu verfälschten Ergebnissen kommen. Trotz einer Anonymisierung des Fragebogens können die Patienten den Drang verspüren ein positives Ergebnis zu erzielen zu wollen und die Fragen so zu beantworten, wie sie glauben, dass es von Ihnen erwartet wird. Weiterhin stehen keine Vergleichsdaten aus dem Zeitraum vor Beginn der allogenen SZT zur Verfügung.

Eine weitere Einflussgröße kann eine ungenaue Übersetzung einer wichtigen Frage in einem genutzten Fragebogen sein. Die zwei zur Erhebung der Daten genutzten Fragebögen (FACT-BMT/ MPN-SAF) wurden eingehend bereits beschrieben, jedoch gibt es im MPN-SAF nach den vorliegenden Erhebungen die Möglichkeit einer Uneindeutigkeit der Frage 27. Diese mögliche Einflussgröße wurde in der Diskussion der MPN-SAF Fragebogenergebnisse berücksichtigt und diskutiert.

Ein weiterer limitierender Faktor dieser Studie kann die Anzahl der Patienten sein. Da MF eine seltene Erkrankung ist, und es insgesamt wenig Patienten mit diesem Krankheitsbild gibt, umfasst diese Studie lediglich 77 Patienten.

Die Vergleichbarkeit der Daten dieser Studie mit anderen ist erschwert, da das hier untersuchte Patientenkollektiv von den vergleichend herangezogenen Studienkollektiven Unterschiede aufwies: Unter den Studien zur Lebensqualität nach allogener SZT waren nur wenige Studien, die, wie in dieser vorliegenden, ausschließlich Patientenkollektive mit allogener SZT betrachteten, häufig wurden sowohl Patienten mit allogener oder autologer SZT in die Untersuchungen eingeschlossen. Weiterhin konnte keine Studie gefunden werden, die ausschließlich Patienten mit MF betrachtet, sondern es handelte sich in den meisten Studien um Patientenkollektive mit verschiedenen hämatologischen Erkrankungen (CML, AML, Lymphome, Myelome, MDS, MPS und andere Neoplasien).

5.3 Darstellung der Vergleichsstudien

Im Folgenden werden daher kurz der Inhalt und die Art der wichtigsten zitierten Vergleichsstudien aufgeführt, um schon vor der eingehenden Diskussion einen Überblick zu den allgemeinen methodischen und inhaltlichen Unterschieden zur vorliegenden Studie zu geben:

1997 entwickelten McQuellon et al. den für die Knochenmarkstransplantation spezifischen Lebensqualitätsfragebogen FACT-BMT. Er erweiterte den Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) um spezifische Fragen zur Knochenmarkstransplantation. 182 Patienten beantworteten den Fragebogen vor Transplantation, 74 Patienten am Tag der Entlassung und 60 Patienten vor Transplantation, am Tag der Entlassung und 100 Tage nach allogener oder autologer Transplantation. Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 42,5 Jahren und die Hauptdiagnosen waren Brustkrebs, ALL, AML, CML, CLL und NHL. Der FACT-BMT erwies sich als valides und reliables Messinstrument und zeigte gute psychometrische Eigenschaften, sodass er geeignet ist zur Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit Knochenmarkstransplantationen (McQuellon et al. 1997).

Sutherland et al. (1997) untersuchten die Lebensqualität nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) von 231 Patienten (CML, AML, ALL, AA, NHL, MM und weitere) die im Princess Margaret Hospital, Ontario transplantiert wurden. Das mediane Follow-up betrug 40 Monate. Zur Befragung setzten Sutherland et al. den Medical Outcomes Survey–Short Form 36 (MOS-SF 36) Fragebogen, den Satisfaction with Life Domains Scale-Bone Marrow Transplantation Fragebogen (SLDS-BMT) und den Princess Margaret Hospital-Symptom Experience Report (PMH-SER) ein. Ein zentrales Ergebnis war die Verbesserung der Lebensqualität mit zunehmender Zeit, sodass drei Jahre nach Transplantation sich die Lebensqualität der Patienten nicht mehr von der einer Normalbevölkerung unterscheiden ließ. Weiter waren 81% der Patienten mit ihrer Lebensqualität zufrieden, 94% würden eine Transplantation weiterempfehlen (Sutherland et al. 1997).

Chiodi et al. (2000) untersuchten die Lebensqualität nach allogener SZT von 244 Patienten mit malignen oder nicht malignen hämatologischen Erkrankungen mithilfe des

Psychological Adjustment to Illness Scale (PAIS). Das mediane Follow-up betrug 61 Monate und das mediane Alter der Patienten lag bei 28 Jahren.

Ein Alter über 25 Jahren, eine cGvHD, ein Follow-up unter fünf Jahren sowie Langzeitfolgeerkrankungen wurden als Faktoren identifiziert, die mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert waren. Insgesamt ließ sich aus den Daten annehmen, dass 25% der Teilnehmer eine gute Lebensqualität, 44% eine intermediäre und 31% eine schlechte Lebensqualität haben (Chiodi et al. 2000).

Heinonen et al. (2001) untersuchten bei 109 Patienten mit einer Follow-up Zeit von mindestens vier Monaten die Lebensqualität nach allogener SZT. Hauptdiagnosen der Patienten waren CML, AML, MDS, Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und aplastische Anämie (AA). Unter den Patienten befand sich ein Patient mit Myelofibrose (MF). Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Befragung 42 Jahre. Zur Evaluation der Lebensqualität wurde der FACT-BMT, die gekürzte Version des Profile of Mood States Scale (POMS), MOS Social Support Survey und Social Support Questionnaire (SSQ6) herangezogen. Heinonen et al. kamen zu dem Ergebnis, dass insbesondere das körperliches Wohlbefinden (PWB), das Bildungsniveau, die soziale Unterstützung und das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation sich auf die wahrgenommene Lebensqualität der Patienten auswirken. Zudem zeigte sich, dass vor allem das körperliche Wohlbefinden in den ersten drei Jahren nach Transplantation einen hohen signifikanten Einfluss auf die empfundene Lebenszufriedenheit hat, und dass es sich innerhalb des ersten Jahres nach SZT signifikant verbesserte. Heinonen et al. beschreiben abschließend, dass ihre Ergebnisse die These stützen, dass die meisten Patienten nach allogener SZT mit ihrer Lebensqualität zufrieden sind und ohne größere Einschränkungen in körperlicher, seelischer und sozialer Funktion in Zusammenhang mit ihrer Behandlung leben können (Heinonen et al. 2001b).

Gruber et al. (2003) versuchten in ihrer Studie die psychologischen Langzeiteffekte nach allogener (85,3%), syngener (3,1%) und autologer (11,6%) SZT anhand von relevanten Parametern zu identifizieren. Alle Patienten die im Zeitraum von 1979 bis 1996 an der Ludwig Maximilian Universität in München behandelt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. CML, CLL, ALL und AML waren die häufigsten Diagnosen der Patienten. Das mediane Alter der Teilnehmer lag bei 34 Jahren und es waren zum Zeitpunkt der Befragung mindestens zwei Jahre seit der SZT vergangen. Der Herschbach Questionnaire on Stress in Cancer Patients, der SF-36 Fragebogen, der Quality

of Life Questionnaire C-30 (QLQ-C30) sowie der Sickness Impact Profile (SIP) Bogen wurden zur Erfassung der Lebensqualität und des psychologischen und emotionalen Stresses der Patienten eingesetzt.

Gruber et al. stellten fest, dass die durch die SZT reduzierte Lebensqualität bei der Mehrheit der Patienten ca. 2 Jahre nach Transplantation wieder den vor der SZT gemessenen Ausgangswert erreichte. Trotz alledem konnte auch erkannt werden, dass eine SZT Langzeiteffekte auf somatischer und psychischer Ebene hat. Die Patienten berichteten am häufigsten über Schwierigkeiten in den Bereichen Fitness (24%), Schmerzen (17,2%) sowie Angst und emotionalem Stress (14,1%). Dazu passt die Empfehlung von Gruber et al. den Patienten verstärkt eine Psychotherapie anzubieten, und das in Zukunft die Entwicklung von Konzepten für psychoonkologische Rehabilitationen weiter im Vordergrund stehen sollten (Gruber et al. 2003).

Bevans et al. (2006) untersuchten mithilfe des FACT-BMT und SF-36 die Lebensqualität nach allogener SZT zu vier verschiedenen Zeitpunkten, Baseline (vor Transplantation), an Tag 30, an Tag 100, ein Jahr nach allogener SZT sowie zwei Jahre nach allogener SZT). Ein zentrales Ziel der Untersuchung sollte der Vergleich der Lebensqualität von Patienten mit reduzierter Konditionierung (RIC) vor allogener SZT und myeloablativem Regime (MT) vor allogener SZT sein. Die Hauptdiagnosen der Patienten lauteten Akute Leukämie, Chronische Leukämie, Lymphome, MM und Myelodysplastische Syndrome. Zu Beginn erfasste die Studie 75 Teilnehmer, nach 2 Jahren noch 60 Teilnehmer. Das Durchschnittsalter der RIC-Gruppe betrug 45,4 Jahre und das der MT-Gruppe 34,1 Jahre. Die Studie von Bevans et al. zeigte, dass Patienten mit RIC und MT vor allogener SZT in der frühen Phase der Erholung einen ähnlichen Verlauf zeigen, und dass zwei Jahre nach Transplantation alle Patienten eine gleich gute oder sogar bessere Lebensqualität als vor der Transplantation aufwiesen (Bevans et al. 2006).

Bieri et al. (2008) untersuchten in einer retrospektiven Querschnittstudie die Lebensqualität nach allogener SZT, mit RIC oder Standardkonditionierung, anhand von 124 Patienten die im Zeitraum von 1984 bis 2004 am Universitätsklinikum Genf transplantiert worden sind. Eingeschlossen waren Patienten mit ALL, AML, CML, Lymphomen, MPN und weiteren hämatologischen Erkrankungen. Die Lebensqualität nach allogener SZT wurde bei einer durchschnittlichen Follow-up Zeit von 7,3 Jahren anhand des EORTC-QLQ-C30 und FACT-BMT-Fragebogens gemessen. Bieri et al.

schlossen aus ihren Ergebnissen, dass die Lebensqualität von Patienten nach allogener SZT schlechter ist als die der Normalbevölkerung, und dass in zukünftigen Studien Aspekte bezüglich der Steigerung von Arbeitsfähigkeit und die Verbesserung sozialer Unterstützung untersucht werden müssen (Bieri et al. 2008).

Cohen et al. (2012) untersuchten die Lebensqualität und die Symptome von 164 Patienten nach allogener oder autologer Transplantation. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt, in der ersten Gruppen waren Patienten mit allogener SZT und myeloablativer Konditionierung, in der zweiten Patienten mit allogener SZT und reduzierter Konditionierung, und in der dritten Gruppe Patienten mit autologer SZT. Zu vier Zeitpunkten wurde die Lebensqualität mithilfe des FACT-BMT gemessen (vor Transplantation, Tag 30, Tag 60 Tag 100 nach Transplantation). Es zeigte sich in Cohens Studie, dass die Art der Transplantation und der Konditionierung signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität hat. Patienten mit allogener SZT und myeloablativem Regime hatten eine signifikant schlechtere Lebensqualität als Patienten mit autologer SZT. Ebenfalls wurde erkannt, dass die Stärke der vorhandenen Symptome mit der Lebensqualität positiv korreliert (Cohen et al. 2012).

In einer italienischen Studie aus dem Bolzano BMT Zentrum (2012) wurde die Lebensqualität von 44 Patienten mit diversen hämatologischen Erkrankungen (AML, ALL, CLL, CML, MDS, NHL, MM und weitere) und erfolgter allogener SZT untersucht. Niederbacher et al. untersuchten die Lebensqualität mithilfe des FACT-BMT und eines selbst erstellten Interviews. Das durchschnittliche Alter betrug 45 Jahre und die Transplantation lag im Durchschnitt $39,7 \pm 35,1$ Monate zurück. Die Lebensqualität der Patienten, insbesondere das soziale Wohlbefinden und das seelische Wohlbefinden, besserten sich signifikant mit der Zeit und 22,7% der Patienten gaben zum Zeitpunkt der Befragung an hochzufrieden mit ihrer Lebensqualität zu sein. Die Interviews zeigten, dass Patienten die Unterstützung durch Familie und Freunde als sehr positiv empfanden, jedoch manche darunter litten nicht arbeiten zu können und von Unterstützung abhängig zu sein (Niederbacher et al. 2012).

Eine Querschnittstudie von Janicsák (2013) et al. hatte das Ziel den Einfluss des körperlichen Zustands, der sozialen Charakteristiken und der psychologischen Symptome auf die Lebensqualität von Patienten mit SZT zu messen. Sie umfasste 121 Patienten, die zwischen 1994 und 2008 eine allogene oder autologe SZT in Budapest erhalten haben. Das Alter betrug im Durchschnitt $44,8 \pm 13,4$ Jahre. Alle Teilnehmer wiesen

hämatologische Krankheiten auf (AML, ALL, CLL, CML, MM, Hodgkin Lymphome, NHL und weitere) und die durchschnittliche Follow-up Zeit betrug 27 ± 37 Monate. Es kamen zur Messung der Lebensqualität, psychologischen Einflussfaktoren, Angst und Depressionen der FACT-BMT, der Spielberger's State and Trait Anxiety Inventory (SSTAI) und der Beck Depression Inventory (BDI) zum Einsatz. Zur Erfassung von soziodemographischen Variablen wurde ein zusätzlicher Fragebogen entwickelt.

Neben dem Geschlecht und ökonomischen Faktoren, wie zum Beispiel die Erwerbstätigkeit, beeinflussten insbesondere psychopathologische Faktoren die Lebensqualität der Patienten signifikant (Janicsák et al. 2013).

Wie oben bereits ausgeführt, nutzen wir die beschriebenen Studien aus der Literatur für die vergleichende Diskussion, da keine anderen Studien mit identischen Studiendesign für allogene SZT bei Patienten mit Myelofibrose vorliegen. Einzig Bieri et al. führten im Patientengut (N=124) drei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen und allogener SZT auf (Bieri et al. 2008). Daher bleibt die Vergleichbarkeit mit den Zahlen dieser Erhebung immer nur relativ.

5.4 FACT-BMT Fragebogen

Der nach der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) in dieser Arbeit erhobene, durchschnittlich erreichte Wert für den Gesamtscore des FACT-BMT-Fragebogens aller Patienten betrug $115,5 \pm 17,3$ Punkte. Insgesamt rangierte die gemessene Verteilung des Gesamtscores des FACT-BMT-Fragebogens zwischen 77,3 Punkten und 145,8 Punkten. Es gilt, je höher der Score desto besser die Lebensqualität. Bei einem maximal möglichen Gesamtscore von 148 ist erkennbar, dass der vorliegenden Gesamtscore deutlich im oberen Bereich liegt. Da der FACT-BMT Score sich nur auf Patienten nach Knochenmarks-/ Stammzelltransplantationen bezieht und eine Vergleichbarkeit zu einer Normalbevölkerung hergestellt werden sollte, musste auch ein modifizierter Score gesondert errechnet und betrachtet werden. Dies ist der FACT-G, der sich nur aus den Untergruppen 1-4 (siehe Kapitel 3.4) zusammensetzt. Der errechnete FACT-G ergab in unserer Untersuchung $85,7 \pm 13,1$ bei einem maximal möglichen Score von 108 Punkten.

Vergleicht man die Angaben anderer Studien mit den vorliegenden Ergebnissen, zeigt sich, dass die Werte des FACT-BMT Gesamtscores der vorliegenden Studie unter diesen Studien im mittleren Bereich liegen. In diversen Studien wurde zu mehreren Zeitpunkten die Lebensqualität gemessen. Zum Vergleich wurden immer die Ergebnisse ausgewählt, die mit der längsten Follow-up Zeit einhergingen, da diese am ehesten mit dem Follow-up der Patienten aus der vorliegenden Studie vergleichbar waren.

Von sieben zum Vergleich herangezogenen Studien erreichten die Patienten aus den Studien von Janicsák et al. (142 ± 72 Punkte) und Kopp et al. ($118,23 \pm 24,45$ Punkte) durchschnittlich höhere Werte im FACT-BMT Gesamtscore (Kopp et al. 2000; Janicsák et al. 2013). Kopp et al. (2000) untersuchten die Lebensqualität von 56 Patienten nach autologer oder allogener SZT. Die Hauptdiagnosen waren chronische Leukämien, akute Leukämien und NHL (Kopp et al. 2000).

Zu den höheren Ergebnissen dieser o.g. Studien kann dazu beigetragen haben, dass Janicsák et al. und Kopp et al. die Untergruppe Zusätzliche Faktoren anders werteten, indem sie mehr als 10 Fragen (Items) mit in den Score einbezogen haben (Janicsák et al. 2013; Kopp et al. 2000). Betrachtet man die einzelnen Unterscores, ist einzig allein der durchschnittliche Wert des Bereichs Zusätzliche Faktoren in Studien von Janicsák et al. und Kopp et al. höher als die der vorliegenden Studie (Janicsák et al. 2013; Kopp et al. 2000). Der durchschnittliche FACT-G Wert der Patienten von Kopp et al. ($84,46 \pm 16,58$ Punkte) lag in vergleichbarem Bereich wie in der vorliegenden Studie (Kopp et al. 2000). Die Patienten mit reduzierter Konditionierung und einer Follow-up Zeit von zwei Jahren aus der Studie von Bevans et al. erzielten einen vergleichbaren FACT-BMT Gesamtscore ($115,9 \pm 20,4$ Punkte) und FACT-G Score ($85,7 \pm 16,0$), wie in den vorliegenden Ergebnissen (Bevans et al. 2006).

Deutlich niedrigere FACT-BMT-Gesamtscores fanden sich in den Studien von McQuellon et al. ($112,0 \pm 20,3$ Punkte), Bieri et al. ($111,1 \pm 20,3$ Punkte), Niederbacher et al. ($109,8 \pm 18,2$ Punkte) und Cohen et al. ($112,98$ Punkte) (McQuellon et al. 1997; Bieri et al. 2008; Niederbacher et al. 2012; Cohen et al. 2012). Der FACT-G Score von Niederbacher et al. und Bieri et al. fiel ebenfalls deutlich niedriger aus im Vergleich zur vorliegenden Studie, nur der FACT-G von McQuellon et al. ($85,0 \pm 15,5$ Punkte) lag dicht bei dem Ergebnis der vorliegenden Patienten (McQuellon et al. 1997; Bieri et al. 2008; Niederbacher et al. 2012).

Als mögliche Ursachen für die Unterschiede bei dem Patientenkollektiv von McQuellon et al. kommen folgende Aspekte in Frage. Die Follow-up Zeit war deutlich kürzer (100 Tage), 42 der Patienten waren an Brustkrebs erkrankt und mehr als zwei Drittel der Patienten wurden autolog transplantiert (McQuellon et al. 1997).

Die Betrachtung der Unterschiede der Gesamtscores mit dem vorliegenden Score kann viele Ursachen haben. Dazu ist bereits bei der Beschreibung der unterschiedlichen Studiendesigns eingegangen worden. Weitere Unterschiede und mögliche Erklärungen hierzu werden in der folgenden Auswertung der Untergruppen des FACT-BMT darstellen.

5.4.1 Untergruppen des FACT-BMT

Wie in Kapitel 3.4 beschrieben setzt sich der FACT-BMT aus den folgenden fünf Kategorien zusammen: Körperliches Wohlbefinden (7 Items, 0-28 Punkte), Soziales Wohlbefinden (7 Items, 0-28 Punkte), Seelisches Wohlbefinden (6 Items, 0-24 Punkte), Funktionsfähigkeit (0-28 Punkte) und Zusätzliche Faktoren (23 Items, 0-40 Punkte).

Die Patienten der vorliegenden Studie erreichten im Durchschnitt sehr gute Werte für die einzelnen Untergruppen des FACT-BMT. Das Körperliche Wohlbefinden ($22,7 \pm 4,5$ Punkte), das soziale Wohlbefinden ($22,4 \pm 4,7$ Punkte) als auch das seelische Wohlbefinden ($19,9 \pm 3,1$) lagen im Durchschnitt weniger als 6 Punkte von der maximal möglichen Punktzahl entfernt. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass sich die Patienten in diesen Bereichen wieder gut rehabilitiert haben. Im Vergleich dazu haben die Patienten im Bereich ihrer Funktionsfähigkeit ($20,6 \pm 4,7$) durchschnittlich ein etwas niedrigeres Ergebnis, trotz alledem liegt es ebenfalls im oberen Bereich der Skala.

Bis auf zwei Patienten waren alle Patienten fähig zu arbeiten, von diesen fühlten sich allerdings 28 Patienten in der Lage maximal „mäßig“ zu arbeiten. Passend zu den Ergebnissen in anderen Studien bestätigte sich hier, dass der Erwerbsstatus und die Fähigkeit Arbeit zu verrichten, wichtige Faktoren für die Lebensqualität der Patienten sind (Janicsák et al. 2013). Arbeitslosigkeit beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten. Die Wiedereingliederung an den persönlichen Arbeitsplatz ist ein wichtiger Faktor des persönlichen Wohlbefindens (Janicsák et al. 2013; Gruber et al. 2003). Laut

Gruber et al. leiden arbeitslose Patienten signifikant mehr an Schmerzen, Ängsten, Schlafstörungen Depressionen, Schwierigkeiten im familiären Leben und Sozialleben (Gruber et al. 2003).

Im Bereich der Zusätzlichen Faktoren erreichten die Patienten durchschnittlich $29,8 \pm 5,1$ Punkte von 40 möglichen Punkten. Auch dieses Ergebnis liegt im oberen Drittel der Skala.

Wie bereits zuvor beschrieben gibt es diverse Studien, die die Lebensqualität nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) bereits untersucht haben. Diese kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. In einer österreichischen und einer finnischen Studie wurden in den Untergruppen für körperliches Wohlbefinden ($21,13 \pm 7,02$ Punkte / $23,2 \pm 4,5$ Punkte), soziales Wohlbefinden ($20,05 \pm 5,25$ Punkte/ $21,6 \pm 4,3$ Punkte) und Funktionsfähigkeit ($20,52 \pm 5,70$ Punkte/ $19,4 \pm 3,7$ Punkte) sehr ähnliche Werte beschrieben. Das seelische Wohlbefinden ($15,63 \pm 4,31$ Punkte/ $16,5 \pm 2,9$ Punkte) war jedoch deutlich gemindert im Verhältnis zu den Patienten der vorliegenden Studie. Es fällt auf, dass sowohl in der Studie von Kopp et al., als auch in der Studie von Heinonen et al. die Ergebnisse für die Zusätzlichen Faktoren höher ausfallen ($33,77 \pm 8,91$ Punkte / $36,8 \pm 5,7$ Punkte). Ursächlich dafür könnte sein, dass in diesen Studien 12 Fragen statt 10 Fragen, wie in der vorliegenden Studie, in den Score mit einbezogen wurden (Kopp et al. 2000; Heinonen et al. 2001b).

Vergleicht man die Werte aus der Studie von Janicsák et al. mit den vorliegenden Werten zeigten sich folgende Unterschiede: Im Bereich des sozialen Wohlbefindens fand sich im Vergleich zu Janicsák's Patienten ($17,0 \pm 6,5$ Punkte) ein höherer Summenscore. Vergleichbare Werte fanden sich in den Bereichen Körperliches Wohlbefinden ($21 \pm 5,6$ Punkte), Seelisches Wohlbefinden ($19 \pm 4,3$ Punkte) und Funktionsfähigkeit ($21 \pm 4,6$ Punkte) (Janicsák et al. 2013). Das Ergebnis des Bereiches Zusätzliche Faktoren fällt wesentlich höher aus in der Studie von Janicsák et al. ($64 \pm 13,5$ Punkte), die möglichen Gründe wurden bereits im Kapitel 5.4 aufgeführt (Janicsák et al. 2013). Im Bereich des körperlichen (Bieri et al.: $22,7 \pm 5,2$ Punkte/ Niederbacher et al.: $23,18 \pm 4,18$ Punkte) und seelischen Wohlbefindens (Bieri et al.: $19 \pm 3,9$ Punkte/ Niederbacher et al.: $19,32 \pm 3,32$ Punkte) zeigten die Patientenkollektive von Bieri et al. und Niederbacher et al. vergleichbare Ergebnisse zur vorliegenden Studie (Bieri et al. 2008; Niederbacher et al. 2012). Gleiches galt für das Ergebnis des Bereiches Zusätzliche Faktoren von Niederbacher et al. ($29,47 \pm 5,81$ Punkte) (Niederbacher et al.

2012). In den Bereichen soziales Wohlbefinden (Bieri et al.: $19,6 \pm 6,1$ Punkte/ Niederbacher et al.: $19,61 \pm 4,89$ Punkte) und Funktionsfähigkeit (Bieri et al.: $18,7 \pm 6,0$ Punkte / Niederbacher et al.: $18,20 \pm 5,4$ Punkte) schnitten unsere Patienten deutlich besser ab, als die Patienten von Bieri et al. und Niederbacher et al. (Bieri et al. 2008; Niederbacher et al. 2012).

Vergleicht man die Ergebnisse der Patienten von McQuellon et al. mit den Resultaten der vorliegenden Studie zeigt sich, dass im körperlichen ($20,9 \pm 5,0$ Punkte) und sozialen Wohlbefinden ($23,3 \pm 4,3$ Punkte) 100 Tage nach Transplantation ähnliche Werte wie in der vorliegenden Studie erzielt werden konnten. Das seelische Wohlbefinden ($16,3 \pm 3,2$ Punkte), die Funktionsfähigkeit ($17,3 \pm 5,8$ Punkte) der Patienten und der BMT-bezogene Bereich Zusätzliche Faktoren ($27,0 \pm 5,8$) waren im direkten Vergleich jedoch deutlich niedriger (McQuellon et al. 1997).

Betrachtet man die Ergebnisse der soeben dargelegten Vergleichsstudien mit der vorliegenden Arbeit, lässt sich erkennen, dass die Patienten dieser Arbeit in fast allen Fällen vergleichbare oder sogar bessere Ergebnisse erzielten. Dabei ist es jedoch wichtig mögliche Einflussfaktoren nicht unbeachtet zu lassen. Die Zeit nach Transplantation bis zur Datenerhebung war in den meisten Vergleichs-Studien deutlich kürzer, sodass ein Effekt der Zeit auf die Ergebnisse möglich ist. Darüber hinaus variiert das Diagnosespektrum der Studien. Auch wenn es sich in den meisten der zitierten Studien um Patienten mit hämatologischen Erkrankungen handelt, kann jede einzelne aufgrund ihrer Symptom- und Nebenwirkungsbandbreite die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität unterschiedlich beeinflussen.

5.4.2 Lebensqualität und Länge des Follow-ups (FACT-BMT)

Zum Zeitpunkt der Befragung in unserer Studie lag die allogene Stammzelltransplantation (SZT) der Patienten durchschnittlich $58,2 \pm 32,3$ Monate zurück. Wie bereits beschrieben wurde das gesamte Patientenkollektiv in vier Gruppen eingeteilt um den Einfluss des Follow-ups genauer zu untersuchen. Es konnte für keine der untersuchten Untergruppen des FACT-BMT Unterschiede zwischen den vier Patientengruppen gefunden werden. Das bedeutet, dass die Länge des Intervalls zwischen der allogenen SZT und der Erhebung der Daten in der vorliegenden Untersuchung keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hatte.

Bieri et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen der Lebensqualität und der Follow-up Zeit der Patienten ausmachen. Bieri et al. vermutete, dass diese Erkenntnis dadurch zu begründen sei, dass ältere Patienten in ihrer Studie eine kürzere Follow-up Zeit hatten als jüngere Patienten (Bieri et al. 2008).

In der Studie von Gruber et al. zeigten sich ähnliche Ergebnisse, wie in der vorliegenden Studie. Es konnten keine Unterschiede der Lebensqualität in den Patientengruppen 2-5 Jahre, 6-9 Jahre und über 10 Jahre nach SZT festgestellt werden. Daraus schließen Gruber et al., dass circa zwei Jahren nach Transplantation die durch die SZT reduzierte Lebensqualität bei der Mehrheit der Patienten wieder den Ausgangswert wie vor SZT erreicht (Gruber et al. 2003).

Bevans et al. stellten in ihrer Studie fest, dass sich die Lebensqualität der Patienten mit fortschreitender Zeit signifikant verbesserte. An Tag 100 konnten bereits bessere Werte für das seelische und das körperliche Wohlbefinden festgehalten werden. Die Funktionsfähigkeit und die BMT-spezifischen Items waren an Tag 100 sogar signifikant besser als an Tag 0 und Tag 30. Zwei Jahre nach allogener Transplantation empfanden die Patienten ihre Lebensqualität gleich oder sogar besser als vor allogener SZT (Bevans et al. 2006). Auch Hjerme stad et al. und Sirilla et al. verzeichneten so wie Bevans et al. in seiner Studie eine Verbesserung der Lebensqualität innerhalb des ersten Jahres. Hjerme stad et al. (1999) überprüften die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 92 Leukämie- und Lymphompatienten mittels EORTC-QLQ-C30 vor und ein Jahr nach allogener oder autologer SZT und verglichen diese mit einer Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu den anderen genannten Studien zeigten die Patienten mit allogener SZT nach einem Jahr fast die gleichen Werte wie bei der Messung der Lebensqualität vor der Therapie (Baseline). Die Untersuchung beinhaltete soziale, emotionale, körperliche und globale Lebensqualität (Hjerme stad et al. 1999).

Sirilla et al. (2013) untersuchten in ihrer Studie die Lebensqualität von 159 Patienten mit Krebsdiagnosen und Empfehlung zur SZT mittels FACT-BMT Fragebogen und dem FACIT-Spiritual. 74 Patienten erhielten eine allogene SZT und 85 Patienten eine autologe SZT. Die Messungen fanden vor SZT, an Tag 30, Tag 90 und Tag 180 statt. Die meisten Patienten befanden sich im Alter zwischen 60 und 79 Jahren (Sirilla und Overcash 2013). Sirilla et al. beschreiben in ihrer Studie, dass die Lebensqualität zwischen der Erstmessung vor Transplantation (Baseline) und der Messung am Tag 30 nach SZT signifikant abnimmt. Ab Tag 180 nach Transplantation konnte jedoch bereits

wieder der Ausgangswert der Lebensqualität erreicht werden. Das spirituelle Wohlbefinden veränderte sich nicht signifikant zwischen Tag 0 und Tag 180 nach SZT, jedoch zeigte sich eine moderate positive Korrelation des spirituellen Wohlbefindens und der Lebensqualität mit dem höchsten Wert 6 Monate nach Transplantation (Sirilla und Overcash 2013).

Die These der Besserung der Lebensqualität mit längerer Follow-up Zeit stützen ebenfalls die Untersuchungen von Sutherland et al., Chiodi et al. und Niederbacher et al. (Sutherland et al. 1997; Chiodi et al. 2000; Niederbacher et al. 2012). In der Studie von Sutherland et al. präsentierten Patienten mit mehr als 3 Jahren nach Transplantation in allen acht Kategorien des MOS SF-36 signifikant bessere Ergebnisse (Sutherland et al. 1997). Chiodi et al. teilten ihre Patienten in mehr oder weniger als 5 Jahre nach Transplantation ein. Auch hier zeigten die Patienten mit längerem Follow-up (über 5 Jahre) eine signifikant bessere Lebensqualität (Chiodi et al. 2000). Niederbacher et al. entdeckten eine positive Korrelation zwischen der Zeit, die seit der Transplantation vergangen war und der Lebensqualität. Insbesondere das soziale Wohlbefinden und emotionales Wohlbefinden, sowie die globale Lebensqualität (FACT-G/ FACT-BMT) besserten sich signifikant mit längerem Follow-up. Darüber hinaus zeigte sich in der Untersuchung von Niederbacher et al., dass Männer stärker als Frauen von dem Zeitfaktor profitierten, was sich vor allem im sozialen Bereich äußerte. Insgesamt war mehr Zeit nach Transplantation bei den männlichen Teilnehmern vergangen, jedoch erreichten sie auch bessere Ergebnisse als Frauen (Niederbacher et al. 2012).

Heinonen et al. untersuchten sehr gründlich den Einfluss der Länge der Follow-up Zeit auf die Lebensqualität von Patienten mit hämatopoetischen Erkrankungen und erfolgter Stammzelltransplantation. Dabei stellten sie fest, dass innerhalb des ersten Jahres nach SZT das körperliche Wohlbefinden ihrer Patienten sich signifikant verbesserte. Den meisten Patienten war es ein Jahr nach SZT möglich ohne Hilfe von anderen ihren täglichen Aktivitäten nachzugehen. 72% der Patienten konnten sogar schwere Hausarbeit verrichten. 75,6% der Patienten konnten nach einem Jahr wieder arbeiten. 67,8% waren aktiv in dem sie in der Schule oder bei der Arbeit teilnahmen und 7,8% waren arbeitslos. Zusätzlich konnte Heinonen et al. feststellen, dass Mangel an Energie und Schlafstörungen signifikant assoziiert waren mit dem Zeitintervall, das seit der SZT verstrichen war. Nach 5 Jahren zeigten nur noch 2 von 37 Patienten einen starken Mangel an Energie und Schlafprobleme (Heinonen et al. 2001b).

Es kristallisierte sich in Heinonen's Studie heraus, dass Patienten im ersten Jahr nach allogener SZT stärker unter Angst und Störungen der gesamten persönlichen Stimmung (POMS) litten, als Patienten mit längerer Follow-up Zeit. Ebenso verhielt es sich mit dem seelischen Wohlbefindens, es verzeichnete sich bei Heinonen et al. Patienten ein stetiger Trend hin zu besserem seelischen Wohlbefinden nach dem ersten Jahr nach SZT. Einzig das soziale Wohlbefinden der SZT-Patienten war in dieser Studie nicht beeinflusst von der Follow-up Zeit. Einen weiteren positiven Trend mit längerer Follow-up Zeit verzeichneten Heinonen et al. bei der Lebenszufriedenheit der Patienten (Item GF7 aus dem FACT-BMT) Die Prozentzahl der Patienten mit der höchsten Lebenszufriedenheit stieg von 51% während des ersten Jahres nach Transplantation auf 81% nach 5 Jahren nach SZT. Nach 5 Jahren Follow-up, zeigte sich, dass Patienten mit besserer sozialer Unterstützung und höherer eigener Bildung eine subjektiv bessere Lebensqualität aufwiesen (Heinonen et al. 2001b).

2-5 Jahre nach Transplantation gaben 73% der Patienten aus der Studie von Worel et al. an, eine gute bis sehr gute globale Lebensqualität zu besitzen und nach 5 oder mehr Jahren gaben dies bereits 79% an. Im Vergleich zeigten Patienten mit einer Follow-up Zeit von mehr als 5 Jahren bessere kognitive und soziale Funktionen als Patienten mit nur 2-5 Jahren nach SZT (Worel et al. 2002).

Die Unterschiede der Einteilung in verschiedene Follow-up Gruppen in den Studien können einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Trotzdem ist auffällig, dass Patienten im ersten Jahr nach Transplantation bereits eine signifikante Besserung ihrer Lebensqualität erreichen können, und dass bereits zwei Jahre nach SZT in vielen Studien zu verzeichnen ist, dass die Lebensqualität wieder das zu vorige Niveau erreichen kann und nicht mehr von Patienten mit längerem Follow-up zu unterscheiden ist. Dass in der vorliegenden Studie Patienten mit längerer Follow-up Zeit keine bessere Lebensqualität als Patienten mit kürzerer Follow-up Zeit aufweisen, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit daran, wie von Gruber et al. bereits vermutet, dass die Transplantation in allen vier Gruppen der vorliegenden Studie durchschnittlich mehr als zwei Jahre zurückliegt und bereits in dem davor liegenden Intervall die vorherige Lebensqualität wieder erreicht wurde (Gruber et al. 2003).

Bereits in der ersten Patientengruppe mit dem kürzesten Follow-up waren Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Befragung ihre allogene SZT vor 6-36 Monaten erhielten, sodass hier auch schon die zwei Jahres-Intervalle nach Follow-up enthalten

sind, und die restlichen drei Gruppen jeweils eine noch längere Follow-up Zeit aufweisen.

Aufgrund der gesammelten Erkenntnisse ist davon auszugehen, dass die größten Veränderungen der Lebensqualität innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation stattfinden. In den vorgestellten Vergleichsstudien wurde gezeigt, dass die Lebensqualität im ersten Jahr nach Transplantation erst ab und dann wieder zunimmt. Nach dem ersten Jahr scheint sich die Lebensqualität weiter zu verbessern und ab zwei Jahren nach Transplantation das vorherige Niveau wieder zu erreichen. Auch nach zwei Jahren kann sich nach Heinonen et al. und Chiodi et al. die Lebensqualität der Patienten noch weiter verbessern (Heinonen et al. 2001b; Chiodi et al. 2000). Dieser Aspekt ließ sich jedoch durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht bestätigen. Die komplette Erholung des untersuchten Patientenpools scheint bereits komplett abgeschlossen bevor unsere Nachuntersuchung begann. Erkennbar bleibt aus den Vergleichsstudien, dass die Wiedererlangung und Verbesserung der Lebensqualität, die zuvor durch die Erkrankung und die Therapie stark reduziert wurde, ein Prozess von mindestens ein- bis zweijähriger Dauer ist. Um die von uns untersuchte Fragestellung der Verbesserung der Lebensqualität bei Myelofibrosepatienten nach SZT noch genauer beantworten zu können, sollten in Folgestudien nur Patienten mit Myelofibrose eingeschlossen werden, die möglichst prospektiv angelegt werden sollten. Zusätzlich sollten die Erhebungszeiträume den Zeitraum vor SZT und zusätzlich auch das Intervall im ersten Jahr nach SZT genauer, ggf. auch mehrfache, kurze Intervalle umfassen, um die Geschwindigkeit der Veränderung der Lebensqualität besser erfassen zu können.

5.4.3 Lebensqualität und das Geschlecht (FACT-BMT)

Es wurde in der vorgelegten Studie ebenfalls untersucht, ob Frauen und Männer mit Myelofibrose (MF) nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) eine unterschiedlich hohe Lebensqualität haben. Es wurden sowohl der FACT-BMT Gesamtscore als auch die Untergruppen des FACT-BMT auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern untersucht. Es fanden sich keine messbaren Unterschiede, lediglich im seelischen Wohlbefinden konnte ein signifikanter ($p=0,028$) Unterschied nachgewiesen werden. Frauen hatten im Durchschnitt ein signifikant schlechteres seelisches Wohlbefinden

als Männer. So wie in der vorliegenden Studie bestätigten bereits andere Studien, dass das seelische Wohlbefinden bei Frauen nach allogener SZT schlechter war als bei Männern (Bieri et al. 2008; Heinonen et al. 2001a).

In der Studie von Heinonen et al. wurden ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Studie erzielt, es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern in Körperlichem Wohlbefinden, Funktionsfähigkeit und Sozialem Wohlbefinden gefunden werden, jedoch im Seelischen Wohlbefinden und bei den Zusätzlichen Faktoren schnitten bei Frauen signifikant schlechter ab. Zusätzlich gaben Frauen in der Studie von Heinonen et al. an mehr unter Fatigue zu leiden als Männer. Männer hingegen gaben an sich sozial weniger unterstützt zu fühlen, unabhängig davon ob sie verheiratet waren oder nicht (Heinonen et al. 2001a).

Im Gegensatz zu unseren geringen geschlechtsspezifischen Unterschieden fanden sich in den verschiedenen Vergleichsstudien zwischen Männern und Frauen unterschiedliche Ergebnisse bezogen auf bestimmte Items der Lebensqualität.

Neben dem schlechteren seelischen Wohlbefinden für Frauen konnten Bieri et al. weitere signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen im EORTC-QLQ-C30 Fragebogen aufdecken. Frauen hatten zusätzlich eine schlechtere körperliche und kognitive Funktion. Männer hingegen litten signifikant mehr unter Fatigue als Frauen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens fanden Bieri et al. in den Kategorien des FACT-BMT Fragebogen keinen Zusammenhang mit der Geschlechterzugehörigkeit (Bieri et al. 2008).

Ebenso wie in der Studie von Bieri et al. zeigten die Ergebnisse bei Niederbacher et al., dass Frauen in allen Kategorien des FACT-BMT Fragebogens niedrigere Scores als Männer erreichten. Darunter zeigten sich signifikante Unterschiede bei Männern und Frauen in den Kategorien Körperliches Wohlbefinden und Zusätzliche Faktoren. Männer wiesen ein besseres körperliches Wohlbefinden auf und erreichten in den BMT-bezogenen Fragen höhere Werte als Frauen (Niederbacher et al. 2012). Janicsák et. al. bestätigten in ihrer Studie die Ergebnisse vorheriger Studien, denn auch hier hatten Frauen eine signifikant schlechtere Lebensqualität als Männer. Frauen ist es laut Janicsák et al. schwerer gefallen mit transplantationsspezifischen Problemen umzugehen als Männer (Janicsák et al. 2013).

Cohen et al. unterstützten die Ergebnisse von Heinonen et al., in seiner Studie zeigten die Männer auch weniger Fatigue als die Frauen (Cohen et al. 2012). Chiodi et al. und

Heinonen et al. beschrieben des Weiteren, dass Frauen weniger zufrieden mit ihrem Sexualleben waren als Männer (Heinonen et al. 2001a; Chiodi et al. 2000). Verheiratete Männer zeigten sich interessierter an Sex und waren durchschnittlich sexuell aktiver als verheiratete Frauen (Heinonen et al. 2001a).

Frauen berichteten über vaginale cGVHD und vaginale Trockenheit, die zu Schmerzen beim Geschlechtsverkehr führten und diesen unmöglich machten. Trotz Problemen wie erektiler Dysfunktion und anderen Problemen schienen Männer insgesamt zufriedener mit ihren Sexualbeziehungen zu sein als Frauen (Chiodi et al. 2000). Entgegen der aufgeführten Studien konnte Sutherland et al. in seiner Studie zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung einen Einfluss des Geschlechts auf die Kategorien des MOS SF-36 erkennen (Sutherland et al. 1997).

Nach den Ergebnissen der beschriebenen Studien, scheint es Unterschiede in der Lebensqualität von Männern und Frauen nach allogener SZT zu geben und insbesondere Frauen scheinen nach allogener SZT eine geminderte Lebensqualität aufzuweisen.

Die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchung konnten insgesamt die dargestellten geschlechtsspezifischen Unterschiede der Vergleichsstudien bei der Entwicklung der Lebensqualität jedoch nur teilweise bestätigen.

Möglicherweise spielt in den Studien auch die Anzahl von Männern und Frauen und das Verhältnis der untersuchten Geschlechtergruppen zueinander eine Rolle.

Auch aufgrund der divergierenden geschlechtsspezifischen Ergebnisse, die in der vorliegenden Studie und den Vergleichsstudien gefunden wurden, sollte in Zukunft weiterhin in Lebensqualitätsstudien nach möglichen geschlechtsspezifischen Unterschieden gesucht werden.

5.4.4 Lebensqualität und das Alter (FACT-BMT)

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei $61,0 \pm 8,4$ Jahren (40 Jahre bis 79 Jahre). In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Einfluss des Lebensalters auf die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität nicht nachgewiesen werden.

In einigen der Vergleichsstudien wurde ein solcher Zusammenhang ebenfalls untersucht. Andrykowski et al., Jancisák et al. und McQuellon et al. konnten in ihren Arbeiten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und der Lebensqualität

nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) ausmachen (Andrykowski et al. 2005; Janicsák et al. 2013; McQuellon et al. 1998).

In anderen Studien hingegen fand sich ein Einfluss des Alters auf die Lebensqualität. Bieri et al. und Hjerme stad et al. berichten, dass jüngere Patienten ihre Lebensqualität im Gegensatz zu älteren Patienten als besser beschrieben (Bieri et al. 2008; Hjerme stad et al. 1999). Hjerme stad et al. kamen in ihrer Untersuchung auch zu dem Schluss, dass jüngere Patienten eine bessere globale Lebensqualität im Vergleich zu älteren Patienten hatten (Hjerme stad et al. 1999). Sutherland et al. kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis und fanden heraus, dass jüngere Patienten (<30 Lebensjahre) eine bessere globale Lebensqualität nach allogener SZT aufwiesen, als ältere Patienten (> 30 Lebensjahre) (Sutherland et al. 1997).

Niederbacher et al. teilten das Patientenkollektiv in vier Altersgruppen auf (unter 29 Jahren, 30-39 Jahre, 40-49 Jahre und 50 Jahre und älter) und konnten gleichermaßen aufzeigen, dass es signifikante Unterschiede in Bereichen der Lebensqualität mit Bezug zum Alter gibt. Die jüngsten Patienten (unter 29 Jahren) erzielten im FACT-BMT Fragebogen die höchsten Werte für Soziales Wohlbefinden und den FACT-G Score (Niederbacher et al. 2012).

Auch Chiodi et al. fanden bei älteren Patienten eine signifikant schlechtere Lebensqualität im Vergleich zu jüngeren Patienten (unter oder gleich 25 Jahre) (Chiodi et al. 2000). In einer anderen Studie waren bei älteren Patienten (>40 Jahre) vor allem mehr Probleme im Sexualleben zu finden als bei jüngeren Patienten (<40 Jahre) (Gruber et al. 2003). In weiteren Studien konnte aber auch der gegenteilige Effekt des Alters auf die Lebensqualität nach SZT beobachtet werden (Heinonen et al. 2001b). In der Studie von Heinonen et al. waren Patienten unter 40 Jahren in Bezug auf das körperliche Wohlbefinden subjektiv unzufriedenerer, als Patienten über 40 Jahre mit ihrer diesbezüglichen Lebensqualität (Follow-up 1-3 Jahre) (Heinonen et al. 2001b). So beschrieb auch Hamilton et al. (2014), dass ältere Patienten eine bessere Lebensqualität als jüngere Patienten aufweisen können. Er untersuchte die Lebensqualität von 351 Patienten vor Transplantation, am Tag nach Transplantation, Tag 100, Tag 180 und Tag 365 nach allogener SZT. Er verglich die Lebensqualität von Patienten über 60 Jahren mit der von Patienten, die unter 60 Lebensjahren eine allogene SZT erhielten. Er nutzte zur Erfassung der Lebensqualität den FACT-BMT, den Coping Inventory Fragebogen (COPE) und den Profile of Mood State-Short Form (POMS) (Hamilton et al. 2014).

Patienten die mit über 60 Jahren eine allogene SZT erhielten, zeigten besseres soziales Wohlbefinden ($p=0,006$) und Funktionsfähigkeit ($p=0,005$) beim FACT und hatten bessere Gesamtscores zu allen Zeitpunkten der Messung ($P=0,043$). Zusätzlich litten die jüngeren Patienten signifikant mehr unter Fatigue als ältere Patienten ($p=0,01$). Hamilton schlossen aus seinen Ergebnissen, dass älteren Patienten eine ähnlich gute oder bessere Lebensqualität wie jüngere Patienten erreichen können (Hamilton et al. 2014).

Vorstellbar als Erklärung für diese von einigen Autoren beschriebene, bessere Lebensqualität der „älteren“ Patienten sind folgende Punkte: die Erwartungshaltung der Patienten an ihr weiteres zukünftiges Leben sind altersabhängig. Jüngere Patienten haben mit großer Wahrscheinlichkeit andere, anspruchsvollere, langfristige Vorstellungen von ihrem weiteren Lebensverlauf und größere Ansprüche an ihre Leistungsfähigkeit oder ihren körperlichen Zustand und die persönliche soziale und wirtschaftliche Weiterentwicklung. Im Allgemeinen hegen jüngere Menschen die Erwartung unbeeinträchtigt zu leben. Sie leben mit dem Gefühl ausreichend Zeit zu haben weitere persönliche, wirtschaftliche, private und soziale Pläne sowohl in naher, als auch später in fernerer Zukunft zu realisieren (Partnerschaft / Sexualität/ Familie/ Kinder/ Beruf/ Karriere). Diese Erwartungen werden unerwartet durch eine schwere Krankheit und invasive Therapie, wie die SZT unterbrochen und können daher als sehr belastend empfunden werden. Älteren Menschen, die möglicherweise schon einen Teil Ihrer Lebensplanung hinter sich haben, können mit geringeren Erwartungen an Ihre weitere, kürzere zukünftige Lebensspanne nach der Therapie gehen und die gleiche Beeinträchtigung möglicherweise als weniger drastischer empfinden.

Ein besonderes Augenmerk ist bei den angeführten Studien darauf zu legen, wie die Einteilung der Altersgruppen der Patienten definiert wurde. Heinonen et al. zum Beispiel unterteilten ihre Patienten in über und unter 40 Jahre, Hamilton et al. hingegen entschieden sich für die Kategorien über und unter 60 Jahre (Heinonen et al. 2001b; Hamilton et al. 2014). „Alt“ oder „jung“ wurde in den Studien sehr unterschiedlich definiert, daher können ganz unterschiedliche Ergebnisse resultieren.

Festzuhalten ist, dass - anders als in der vorliegenden Studie - die zitierten Vergleichsstudien teilweise altersbezogene Effekte beschrieben haben, sodass in zukünftigen Untersuchungen dem Einfluss des Alters auf die Lebensqualität weiter Beachtung geschenkt werden sollte.

5.4.5 Lebensqualität und die HLA-Übereinstimmung (match/ mismatch)

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden 60 Patienten HLA-identisch und 17 Patienten nicht HLA-identisch transplantiert. Die HLA-Übereinstimmung (match vs. mismatch) hatte keinen Einfluss auf die Lebensqualität des hier untersuchten Patientenkollektivs.

So wie in der vorliegenden Studie konnten auch Bieri et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen HLA-kompatiblen und nicht HLA-kompatiblen Spenden oder verwandter und nicht verwandter Spender feststellen (Bieri et al. 2008). Auch Niederbacher et al. kamen zu gleichem Ergebnis und fanden keinen Zusammenhang zwischen HLA-Kompatibilität oder Verwandtschaft mit dem Spender und der Lebensqualität seiner Patienten (Niederbacher et al. 2012).

Im Kontrast dazu ließ sich in der Untersuchung von Sutherland et al. beobachten, dass ein verwandter Spender mit HLA-mismatch, sowie ein nicht verwandter Spender, sich negativ auf sechs von acht Kategorien des MOS SF-36 auswirkten (niedrigeren Ergebnissen in den Kategorien körperliche Funktion, soziale Funktion, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, Vitalität und generelle Gesundheit). Unbeeinflusst davon blieben die emotionale Rollenfunktion und die mentale Gesundheit.

Sutherland et al. beschrieben außerdem, dass je größer die Disparität im Donor-matching war, und je kürzer das Zeitintervall nach der Transplantation war, umso eher zeigten die Patienten schlechtere Werte im SLDS-BMT und MOS SF-36 Fragebogen. Hinzu kam, dass Patienten, die eine Spende von einem Zwilling erhielten, eine bessere Lebensqualität aufwiesen (Sutherland et al. 1997).

Ein möglicher Grund dafür, dass in der vorliegenden Studie keine Unterschiede zwischen HLA-identer und nicht HLA-identer Spende gefunden wurden, könnte das große Missverhältnis der Anzahl HLA-identer (n=60) zu nicht HLA-identer (n=17) Spenden und das längere Intervall nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) sein.

Auch wenn in der vorliegenden Untersuchung kein Einfluss auf die Lebensqualität durch die HLA-Kompatibilität festgestellt werden konnte, stellt diese Variablen nach den Ergebnissen der Vergleichsstudien eine wichtige Messgröße für die Erhebung der Lebensqualität dar.

Generell ist der Erfolg einer Transplantation daran gekoppelt, wie genau die HLA-Merkmale des Spenders und des Empfängers übereinstimmen. Je genauer Spender und Empfänger sich in ihren HLA-Merkmalen decken, desto eher kann mit einer erfolgreichen Transplantation gerechnet werden. Je größer die Abweichungen von Spender und Empfänger in den HLA-Merkmalen desto eher kommt es zu einer akuten oder chronischen Graft-versus-Host-Reaktion. Diese kann im schlimmsten Fall schwere Nebenwirkungen bewirken oder sogar tödlich enden. Berücksichtigt man das Ausmaß der GvHD bei Patienten mit unterschiedlicher HLA-Kompatibilität, kann das eine schlüssige Erklärung für die beschriebene schlechtere Lebensqualität in den Vergleichsstudien sein. Daher bleibt die Untersuchung der Lebensqualität auf Unterschiede zwischen HLA-identischen und nicht HLA-identischen auch zukünftig wichtig.

5.4.6 Lebensqualität und die chronische GvHD (FACT-BMT)

In der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten mit chronischer extensiver GvHD im Vergleich zu den Patienten mit limitierter GvHD, oder Patienten ohne GvHD, keine verminderte Lebensqualität. Es ließen sich in allen durch den FACT-BMT Fragebogen erfassten Bereichen keine signifikanten Unterschiede erkennen. Passend hierzu konnten Bieri et al., McQuellon et al., Hjermstad et al. und Janicsák et al. in ihren Studien ebenfalls keine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten einer cGvHD und schlechterer Lebensqualität ausmachen (Bieri et al. 2008; McQuellon et al. 1997; Janicsák et al. 2013; Hjermstad et al. 1999).

Bei Bieri et al. zeigte sich ein Trend bei Patienten mit cGvHD hin zu schlechterer körperlicher Funktion (Bieri et al. 2008). Wenn auch nicht signifikant ließ sich in der vorliegenden Arbeit auch ein Trend hin zu niedrigeren Werten in den FACT-BMT Scores erkennen. Patienten mit einer chronisch extensiven GvHD hatten durchschnittlich niedrigere Werte im FACT-BMT-Gesamtscore, wenn auch nicht signifikant. Dieser Trend könnte zu der Vermutung Anlass geben, dass es doch, wie in den vorgelegten Vergleichsstudien, einen Zusammenhang zwischen der cGvHD und reduzierter Lebensqualität gibt (Sutherland et al. 1997; Heinonen et al. 2001b; Worel et al. 2002; Pidala et al. 2009).

Heinonen et al. demonstrierten in ihrer Studie, dass Patienten mit extensiver cGvHD im Durchschnitt ein schlechteres körperliches Wohlbefinden im Vergleich zu Patienten

mit einer limitierten cGvHD oder ohne GvHD hatten (Heinonen et al. 2001b). Im gleichen Jahr brachten Heinonen et al. eine weitere Studie heraus in der sich verzeichnen ließ, dass insbesondere Frauen mit cGvHD ein schlechteres seelisches Wohlbefinden besaßen (Heinonen et al. 2001a). Gleichermaßen konnten Worel et al. darlegen, dass Patienten mit cGvHD durchschnittlich schlechtere Ergebnisse im EORTC QLQ-C30 für körperlicher Funktion und soziale Rollenfunktion erzielten. Die globale Lebensqualität zeigte sich jedoch nicht beeinflusst durch das Vorliegen einer cGvHD (Worel et al. 2002).

Auch Chiodi et al. verzeichneten bei Patienten mit cGvHD eine schlechtere Lebensqualität. Vor allem die berufliche und häusliche Umgebung wurde durch eine extensive cGvHD beeinflusst geringerem Ausmaß war auch das Interesse an Aktivitäten in der Freizeit oder mit der Familie verringert (Chiodi et al. 2000). Syrjala et al. (1993) stellten zusätzlich fest, dass eine GvHD ein Jahr nach allogener SZT zu einer schlechterer Regeneration der Patienten führt. (Syrjala et al. 1993). Des Weiteren wird beschrieben, dass sowohl die akute, als auch die cGvHD, eine signifikante Bedrohung für die Lebensqualität der Patienten ist, und diese Patienten eine signifikant schlechtere Lebensqualität besitzen (Pidala et al. 2009; Cohen et al. 2012; Sutherland et al. 1997).

Insbesondere die cGvHD gilt als führende Langzeitkomplikation bei Langzeitüberlebenden der allogenen SZT. Sie wirkt sich auf die Morbidität der Patienten aus, mindert so erheblich die Lebensqualität der betroffenen Patienten (Joseph et al. 2008; Lee et al. 2006). In einer Studie von Lee et al. (2006), in der 96 Patienten mit allogener SZT untersucht wurden (Hauptdiagnosen: akute Leukämien, CML, MDS, aplastische Anämie), korrelierte die cGvHD am stärksten mit einer reduzierten Lebensqualität (Lee et al. 2006).

In den zitierten Studien kristallisiert sich heraus, dass das Vorliegen einer cGvHD die Lebensqualität der Patienten weitreichend beeinflusst. Insbesondere die körperliche Verfassung der Patienten zeigte sich häufig beeinträchtigt, jedoch zeigten sich auch alle anderen Dimensionen der Lebensqualität in den Studien durch die cGvHD gemindert. Das Auftreten der chronischen und akuten GvHD beeinträchtigt die Lebensumstände der Patienten und somit auch deren Lebensqualität stark (Bieri et al. 2008; McQuellon et al. 1997; Janicsák et al. 2013; Hjerstad et al. 1999).

Im Gegensatz dazu konnte in der vorliegenden Arbeit ein Einfluss der cGvHD nicht bestätigt werden. Ein möglicher Grund dafür könnte gewesen sein, dass die Anzahl

der Patienten mit cGvHD im Verhältnis zu Patienten ohne GvHD sehr gering war, oder es sich insgesamt um kleine Fallzahlen gehandelt hat. In der vorliegenden Studie waren von 77 Patienten insgesamt nur 14% (n=11) von einer extensiven cGvHD, 18% (n=14) von einer limitierten cGvHD betroffen und 68% (n=52) der Patienten ohne cGvHD geblieben. Ebenso könnten Unterschiede und die Qualität der in den verschiedenen Studien angewandten symptombezogenen Therapiekonzepte, der von cGvHD betroffenen Patienten die Divergenz der Ergebnisse bei der gemessenen Lebensqualität erklären.

Die übrigen zitierten Studienergebnisse zeigen deutlich, dass die Berücksichtigung der cGvHD bei der Messung und Beurteilung der Lebensqualität nach allogener SZT höchst wichtig ist. Zur Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten sollten weiterhin an der Optimierung der Therapiekonzepte der cGvHD gearbeitet werden, um neben einer effektiven Behandlung der unerwünschten Wirkungen/ Symptome auch eine bessere Lebensqualität gewährleisten zu können.

5.4.7 Lebensqualität und primäre oder sekundäre Myelofibrose

In der vorliegenden Arbeit konnte für keinen Wert des FACT-BMT Fragebogens (FACT-BMT-Gesamtscore, FACT-G, Körperliches Wohlbefinden, Seelisches Wohlbefinden, Funktionsfähigkeit, Soziales Wohlbefinden, Zusätzliche Faktoren) ein Zusammenhang mit dem Ursprung (primär vs. sekundär) der Myelofibrose (MF) hergestellt werden. In der Literaturrecherche wurden keine Publikationen gefunden, die den Einfluss des Ursprungs der MF auf die Lebensqualität nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) untersucht haben. Da es sich bei der primären (PMF) und sekundären Myelofibrose um ähnliche Symptomkomplexe handelt, muss nicht unbedingt davon ausgegangen werden, dass die Lebensqualität der betroffenen Patienten unterschiedlich ausfällt. Möglich wäre jedoch, dass Patienten die zuvor an einer essentiellen Thrombozythämie (ET) oder Polycythaemia vera (PV) erkrankt waren, und deren Erkrankung erst in eine sekundäre Myelofibrose übergegangen ist, einen höheren Leidensdruck aufweisen als Patienten mit PMF. Die negative Entwicklung ihrer Erstdiagnose (PV oder ET) hin zu einer prognostisch schlechteren Diagnose, wie der Myelofibrose, könnte die Patienten psychisch zusätzlich beeinträchtigen. Dies könnte sich protrahiert, gegebenenfalls nach erforderlicher allogener SZT, auf die Lebensqualität

der Patienten auswirken. Hierbei handelt es sich jedoch um eine reine Hypothese, die durch zukünftige Untersuchungen erst einmal gestützt werden müsste.

5.4.8 Lebensqualität und Einfluss eines Rezidivs oder Erreichen der kompletten Remission

In der vorliegenden Arbeit hatten Rezidive, oder das Erreichen einer kompletten Remission, keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Bisher haben nur wenige Studien den Zusammenhang dieser Variablen mit der Lebensqualität nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) untersucht. Darunter befand sich die Studie von Hamilton et al., in der ebenfalls das Auftreten von Rezidiven im Untersuchungszeitraum analysiert wurde. Auch Hamilton et al. konnten, wie in der vorliegenden Studie, keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Rezidives und reduzierter Lebensqualität herstellen, wie es vielleicht zu erwarten wäre (Hamilton et al. 2014).

Anders zeigte sich hingegen in der Studie von Gruber et al. ein Unterschied zwischen Patienten mit Rezidiv nach der SZT und Teilnehmern, die nach SZT in Remission geblieben waren. Patienten mit Rezidiv nach SZT hatten signifikant mehr Angst vor Infektionen als Patienten in Remission nach SZT (Gruber et al. 2003).

Da Rezidive häufig mit einer erneuten Therapie, größeren Komplikationen, Infektionen, oder längerem Klinikaufenthalt verbunden sind, wäre eher zu erwarten gewesen, dass Patienten mit Rezidiven eine eingeschränktere Lebensqualität haben als Patienten mit kompletter Remission ohne Rezidiv in der Krankengeschichte. Das gegenteilige, überraschende Ergebnis dieser vorliegenden Studie, könnte auf die kleine Fallzahl, die Diskrepanz der Anzahl an Patienten mit kompletter Remission und Patienten mit Rezidiv zurückzuführen sein. Des Weiteren stellt die Länge des Zeitintervalls nach Rezidiv eventuell einen Faktor dar, der die Lebensqualität günstig beeinflusst, sodass die Patienten mittlerweile keine Beeinträchtigung durch das lang zurückliegende Auftreten eines Rezidivs mehr verspüren.

5.4.9 Lebensqualität im Vergleich mit einer Normalbevölkerung

Die Lebensqualität der Patienten in der vorliegenden Studie war, im Vergleich zu der aus der Literatur herangezogenen amerikanischen Normalbevölkerung, nicht vermindert. Sie war $4,9 \pm 2,7$ Jahre nach Transplantation sogar erstaunlicherweise ähnlich

gut oder sogar besser als die Lebensqualität der oben genannten Vergleichsgruppe. Es zeigte sich, dass die Patientengruppen 1,2 und 3 ein signifikant besseres soziales Wohlbefinden äußerten, als die amerikanische Normalbevölkerung. Auch im Bereich Funktionsfähigkeit schnitten zwei Patientengruppen (Gruppe 2 und 4) signifikant besser ab als die Normalbevölkerung. Insgesamt war die allgemeine Lebensqualität (FACT-G) in Gruppe 1 und 2 signifikant besser als die der zum Vergleich herangezogenen Normalbevölkerung.

Vergleichbare Ergebnisse erzielten die Patienten in einer Studie von Sutherland et al. Die Teilnehmer, die eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) vor mehr als drei Jahren erhielten, zeigten keinen signifikanten Unterschied in ihrer Lebensqualität im Vergleich zu einer Normalbevölkerung und erreichten ebenfalls höhere Ergebnisse in sozialer Funktion, sowie zusätzlich in mentaler Gesundheit und Vitalität. Bei Patienten, die ihre SZT vor weniger als 3 Jahren erhielten, zeigte sich hingegen eine generell geminderte Lebensqualität in den Kategorien körperliche Funktion, körperliche Rollenfunktion, emotionaler Rollenfunktion, körperlichem Schmerz, soziale Funktion sowie Vitalität. Zusätzlich schnitten die Patienten, die ihre SZT vor weniger als 3 Jahren erhielten gegenüber der Normalbevölkerung signifikant schlechter ab. Nur in der Skala mentale Gesundheit konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Stark gemindert waren insbesondere körperliche Aktivität, Vitalität und generelle Gesundheit. Sutherland et al. diskutierten die möglichen Ursachen für die höheren Werte, sie kamen zu dem Schluss, dass die Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Erkrankung die Sicht der Dinge, und die Sicht auf die eigene persönliche Situation, für die man sich verantwortlich macht, verändert. Es zeigt dem Patienten vielleicht auf, dass er die Krankheit, deren Therapie und die dadurch entstandene Belastung besser bewältigt hat, als zuvor gedacht, sodass dies die Ziele oder Wünsche der Patienten beeinflusst, und diese sich durch die positiver als erwartete gemachte Erfahrung verändern. Es steht nicht mehr die perfekte Gesundheit im Fokus, sondern psychosoziale Aspekte rücken vermehrt in den Vordergrund, und es kommt zu einer existentiellen Neubewertung des weiteren Lebens (Sutherland et al. 1997).

Auch Bevans et al. beschrieben in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse, wie in der vorliegenden Studie. Die Patienten wiesen nach mindestens einem Jahr nach allogener Transplantation keinen Unterschied zur Lebensqualität der Normalbevölkerung auf. Im Vergleich hatten Patienten mit reduzierter Konditionierung (RIC) an Tag 100 und nach

einem Jahr nach SZT circa 5 Punkte über Mittelwert des FACT-G der Normalbevölkerung und sogar 6 Punkte nach mehr als 2 Jahre nach Transplantation (Bevans et al. 2006).

In einer Studie von Bush et al. aus dem Jahre 1995 wurde Lebensqualität von Patienten mit allogener, autologer und syngener Transplantation (Follow-up mind. 6 Jahre, Durchschnittsalter 38 Jahre) mithilfe des EORTC QLQ-C30 untersucht und ebenfalls mit einer Normalbevölkerung verglichen. Die Hauptdiagnosen umfassten die aplastische Anämie, Lymphome, Myelome, CML, akute Leukämien und andere Neoplasien (Bush et al. 1995). Auch hier unterschieden sich im Vergleich zur Normalbevölkerung die SZT-Überlebenden nicht signifikant hinsichtlich ihrer aktuellen Gesundheit und Gesundheitsaussichten. Die Teilnehmer berichteten subjektiv über einen guten Gemütszustand und niedrige psychische Belastung, verglichen mit der Normalbevölkerung. Jedoch fühlten sich die Patienten empfänglicher für Erkrankungen, machten sich verstärkt Sorgen über ihre Gesundheit und empfanden ihre Gesundheit vor der Transplantation als schlechter im Vergleich mit der Normalbevölkerung (Bush et al. 1995). Zu anderen Ergebnissen kamen Bieri et al. in ihrer Studie. Die Lebensqualität der Patienten erwies sich als signifikant schlechter, als die der zum Vergleich herangezogenen österreichischen Vergleichsbevölkerung. In allen Unterscores des FACT-G zeigte die österreichische Normalbevölkerung signifikant bessere Ergebnisse. Bieri et al. kamen dadurch zu dem Schluss, dass die Lebensqualität von Patienten mit SZT schlechter ist, als die einer Normalbevölkerung (Bieri et al. 2008).

In einer schwedischen Studie von Edman et al. (2001) zur Untersuchung der Lebensqualität und des Kohärenzgefühls von Erwachsenen nach allogener SZT wurden 25 Patienten (CML, AML und Lymphome) befragt, die im Durchschnitt vor 2 bis 4 Jahren ihre allogene SZT erhielten. Als Messinstrumente kamen der Sickness Impact Profile (SIP), Symptom Frequency Intensity and Distress scale (SFID-BMT) und der Sense of Coherence (SOC) zum Einsatz. Die größten Beeinträchtigungen äußerten die Patienten in der Studie von Edman et al. in Bezug auf soziale Interaktionen, Schlaf und zur Ruhe zu kommen. Mehr als die Hälfte der Patienten klagte über Probleme wie Mundtrockenheit, Husten, sexuelle Probleme, Müdigkeit, Augenprobleme, Veränderungen des Geschmacks und Angst. Trotz der Komplikationen und bestehenden Beschwerden wurde die generelle Gesundheit als ziemlich gut oder sogar sehr gut von 80% der Patienten aufgefasst. 20 Patienten konnten nach Transplantation wieder arbeiten oder

an der Schule teilnehmen. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Kohärenzgefühl zwischen den Patienten und der Normalbevölkerung gefunden werden. Die Patienten hatten im Verhältnis zur Normalbevölkerung in fast allen Subscales des SIP durchschnittlich schlechtere Werte und somit eine deutlich schlechtere Lebensqualität (Edman et al. 2001).

Nach einer Studie von Kiss et al. zeigten CML Patienten 10 Jahre nach allogener SZT im Vergleich zu einer Normalbevölkerung eine eingeschränkte Lebensqualität in den Bereichen körperlicher Funktionen und genereller Gesundheit. In den Domänen der sozialen Funktion hingegen unterschieden sich die Ergebnisse der Patienten nicht von denen der Normalbevölkerung, was die Ergebnisse für den Bereich der sozialen Funktion in der vorliegenden Arbeit weiter untermauert (Kiss et al. 2002).

Vergleicht man die dargelegten Studien mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, ist zu erkennen, dass es sowohl Studien gibt, die bestätigen, dass Patienten nach allogener SZT eine mit einer Normalbevölkerung vergleichbare Lebensqualität haben können, als auch Studien, die gegenteilige Ergebnisse darstellen. Dabei fällt auf, dass in den Studien, in denen die Patientenkollektive sich in ihrer Lebensqualität nicht von der einer Normalbevölkerung unterscheiden, die Follow-up Zeit meist mehr als zwei oder drei Jahre beträgt (Sutherland et al. 1997; Bush et al. 1995). Diese Tatsache deutet darauf hin, dass der Faktor Zeit zur Wiedererlangung einer guten Lebensqualität eine bedeutende Rolle spielt.

Vorstellbar ist, dass für diese besseren Ergebnisse bezüglich der Lebensqualität nach SZT einerseits durch die tatsächliche Verbesserung der körperlichen Konstitution durch die erfolgreicher Stammzelltransplantation im Vergleich zum Zustand nach Ausbruch der Myelofibrose zu begründen ist, und andererseits auch das Überleben selbst für die Patienten psychisch als großer Gewinn empfunden wird. Das emotionale Glück darüber, die abgewehrte, lebensgefährliche Myelofibrose überstanden zu haben, könnte so direkt die empfundene körperliche und seelische Verfassung positiv beeinflussen. Diese Annahmen wurden bereits durch De Vito Dabbs et al. beschrieben, der die Lebensqualität von Patienten nach Lungentransplantation mit der einer Normalbevölkerung verglich (Vito Dabbs et al. 2003). Weiterführende Studien sollten dies genauer untersuchen.

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor kann die Auswahl der zum Vergleich herangezogenen Normalbevölkerung sein. Je nachdem welche Bevölkerung zum Vergleich herangezogen wird, ist es vorstellbar, dass sowohl ethnische, kulturelle, politische als auch wirtschaftliche Hintergründe zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Ermittlung der Lebensqualität der Normalbevölkerungen führen. Daher sollte, wenn möglich, eine alters- und geschlechtsadaptierte Normalbevölkerung mit gleicher ethnischer Herkunft zum Vergleich gewählt werden, um diese potentiellen Unterschiede als mögliche Störfaktoren zu eliminieren. Vergleicht man beispielsweise die Werte der österreichischen Vergleichsbevölkerung von Holzner et al., die Bieri et al. zum Vergleich herangezogen hat, mit der in dieser vorliegenden Arbeit zum Vergleich genutzten, amerikanischen Normalbevölkerung, fällt auf, dass die Ergebnisse voneinander abweichen. Die österreichische Normalbevölkerung zeigt in allen Bereichen, sowohl des FACT-G, als auch im FACT-G, deutlich höhere Werte, als die amerikanische Normalbevölkerung (Brucker et al. 2005; Bieri et al. 2008). Bevans et al. hingegen nutzten zum Vergleich dieselbe amerikanische Normalbevölkerung wie in der vorliegenden Arbeit. (Bevans et al. 2006) Weiterhin ist die Vergleichbarkeit vermindert, da andere Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität genutzt wurden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die meisten Patienten, selbst wenn sie nicht ihre ursprüngliche Lebensqualität zurück erlangt haben, durchaus mit ihrem Zustand und ihrer Lebensqualität nach allogener SZT hoch zufrieden sind und denselben Schritt noch einmal wagen würden (Edman et al. 2001; Sutherland et al. 1997).

5.5 MPN-SAF Fragebogen

Der MPN-SAF Fragebogen wurde von 77 Patienten beantwortet. Für 76 Patienten konnte der MPN-SAF TSS berechnet werden. Der durchschnittliche Wert für den MPN-SAF TSS aller Patienten lag bei $19,6 \pm 14,1$ Punkten. Je niedriger der Score, desto weniger litten die Patienten unter den abgefragten Symptomen.

Das am häufigsten vertretene Symptom der Patienten war Fatigue mit einer Prävalenz von 86% (schlimmster Ermüdungsgrad in den letzten 24 Stunden). Im Durchschnitt bewerteten die Patienten ihren schlimmsten Ermüdungsgrad in den letzten 24 Stunden mit $4,8 \pm 3,1$ Punkten, was unter allen untersuchten Symptomen der höchste durchschnittliche Wert war. Betrachtet man den BFI Score der Patienten für Fatigue, erreicht

das Patientenkollektiv einen etwas niedrigeren Wert mit $3,0 \pm 2,1$ Punkten. Ähnlich stark beeinträchtigt fühlten sich Patienten in ihrem Sexualleben mit durchschnittlichen $4,3 \pm 3,8$ Punkten im MPN-SAF Fragebogen.

Weiter klagten mehr als 50% der Patienten über Konzentrationsschwierigkeiten (durchschn.: 3,2 Punkte, 73%), Schlafprobleme (durchschn.: 3,4 Punkte, 70%), ein frühes Sättigungsgefühl (durchschn.: 2,2, 60%), Husten (durchschn.: 2,1 Punkte, 55%), Traurigkeit/ Depression (durchschn.: 2,2 Punkte, 52%), Schwindel (durchschn.: 1,7 Punkte, 52%) und Untätigkeit (durchschn.: 1,9 Punkte, 51%). Bei der Beurteilung, der von den Patienten genannten Symptomen, fällt auf, dass alle Symptome nur sehr schwach ausgeprägt waren. Auf einer Skala von 0-10, mit 0 als Wert für die bestmögliche Lebensqualität, beurteilten die Patienten zum Zeitpunkt der Befragung ihre allgemeine Lebensqualität mit 2,6 Punkten. Das heißt, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung ihre Lebensqualität im Durchschnitt als ziemlich gut bewerteten. Auffallend war jedoch nach der Untersuchung, dass vier Patienten, obwohl sie geringe Beschwerden oder wenige Symptome beklagten, ihre Lebensqualität hingegen als sehr schlecht bewerteten.

Wie schon diskutiert kann es aufgrund der suboptimalen Formulierung der Antwortmöglichkeiten der Frage Nr. 27 des MPN-SAF Fragebogens zur fehlerhaften Beantwortung durch die Patienten gekommen sein. Die Originalversion des MPN-SAF Fragebogens ist in Englisch verfasst. In dieser Studie wurde die deutsche Version genutzt. Bei oben genannter Frage Nr. 27 liegt bezüglich der Bewertungsskala wahrscheinlich eine Übersetzungsungenauigkeit vor. Die Frage lautet: „Wie empfinden Sie ihre allgemeine Lebensqualität?“. Auf einer Skala von 0 bis 10 soll diese dann beurteilt werden. Dabei steht für null im deutschen für „nicht vorhanden“ und 10 für „schlimmst möglich“. In der englischen Version steht die Zahl 0 für „as good as it can be“ und die Zahl 10 „as bad as it can be“ (Emanuel et al. 2012).

Wenn es den Patienten nach eigener Auffassung sehr gut gehen würde, und sie ihre eigene Lebensqualität als sehr gut empfinden würden, hätten sie im Bereich der kleinen Zahlen ein Kreuz setzen müssen. Betrachtet man vier der MPN-SAF Fragebögen der teilnehmenden Patienten, fällt auf, dass diese Patienten insgesamt wenig Beschwerden äußern und nur bei der letzten Frage eine auffällig hohe Punktzahl, also eine besonders schlechtere Lebensqualität angegeben haben. Vermutlich haben diese Patienten fälschlicherweise geglaubt, dass eine hohe Punktzahl für eine gute

Lebensqualität stehen soll. Diese Hypothese könnte diese offensichtliche Diskrepanz erklären, auch wenn sie nicht beweisbar ist.

In anderen Studien kamen ebenfalls der MPN-SAF Fragebogen, der MFSAF Fragebogen oder der MPN-SAF TSS zum Einsatz (Emanuel et al. 2012; Johansson et al. 2012; Mesa et al. 2011b). In all diesen Studien handelte es sich jedoch im Gegensatz zur vorliegenden Studie um Patienten, die in den meisten Fällen eine zytoreduktive Therapie und keine allogene Stammzelltransplantation (SZT) erhielten. Bisher liegen keine Studien vor, die den MPN-SAF Fragebogen zur Evaluation der Lebensqualität von Patienten nach SZT genutzt haben. Die MPN-QoL Study Group hat jedoch aktuell eine Studie eingeleitet, die die Veränderungen der Symptome von Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen nach den möglichen vorhandenen Therapien objektiv quantifizieren soll. Bislang liegen jedoch dazu noch keine veröffentlichten Ergebnisse vor (Emanuel et al. 2013).

Emanuel et al. (2012) untersuchten 1408 Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien (MF, ET, PV). 293 Patienten waren von Myelofibrose (MF) betroffen. Sie verwendeten hierzu eine verkürzte Version des MPN-SAF Fragebogens, den MPN-SAF TSS, um dessen Nutzen und Messgenauigkeit bezüglich der häufigsten MPN typischen Symptome zu untersuchen. Das durchschnittliche Alter aller Patienten betrug 62 Jahre. Die Diagnosestellung aller Patienten lag zum Messzeitpunkt 6,7 Jahre zurück. 68% der Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine zytoreduktive Therapie, meist mit Hydroxyurea. Der MPN-SAF TSS erwies sich als valides Messinstrument, das in der Lage ist die Schwere der MPN typischen Symptome zu erfassen und zur Anwendung in der Klinik oder in Studien geeignet ist. Die MF-Patienten in der Untersuchung von Emanuel et al. hatten im Vergleich zu den ET und PV Patienten insgesamt häufiger Beschwerden und stärkere Symptome. Auch hier war Fatigue, wie in der vorliegenden Arbeit, das häufigste, und von allen Symptomen am stärksten ausgeprägt. 96% der MF-Patienten wiesen in den letzten 24 Stunden Fatigue auf, mit einer durchschnittlichen Stärke von $5,0 \pm 2,6$ Punkte. Insgesamt 60% der MF-Patienten beurteilten ihren Ermüdungsgrad in den letzten 24 Stunden als moderat oder sehr stark (>4 von 10) (Emanuel et al. 2012).

Wie in der vorliegenden Arbeit, klagten die Patienten nach Fatigue am meisten über die Beeinträchtigungen der Konzentrationsfähigkeit (durchschn.: 2,6 Punkte, 69%), ein schnelles Sättigungsgefühl (durchschn.: 3,2, 77%) und Untätigkeit (durchschn.: 3,1,

74%). Die Mehrheit der MF-Patienten von Emanuel et al. zeigten sich in allen Items des MPN-SAF TSS symptomatisch (score >0), jedoch nicht bei Gewichtsverlust, Knochenschmerzen und Juckreiz (Emanuel et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit hingegen, zeigten sich die Mehrheit der Patienten (>50%) nur in vier der sechs Items symptomatisch. Über abdominelles Unwohlsein, Juckreiz, Knochenschmerzen, Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust klagte weniger als die Hälfte der Patienten. Der durchschnittliche Wert für den MPN-SAF TSS lag bei den Patienten mit MF in der Studie von Emanuel et al. bei $25,3 \pm 17,2$ Punkten. Im Vergleich zu den Patienten der vorliegenden Arbeit sind das durchschnittlich mindestens 5 Punkte mehr, deutlich höher als bei Patienten der vorliegenden Untersuchung. Die symptomatische Belastung der Patienten von Emanuel et al. war also deutlich höher. Vermutlich ist dies darauf zurückzuführen ist, dass diese Patienten keine kurative Therapie erhalten haben, sondern lediglich eine zytoreduktive Therapie (Emanuel et al. 2012).

Der MPN-SAF Fragebogen kam auch in der von Johansson et al. (2012) veröffentlichten Studie zur Lebensqualität von 114 Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen und deren Assoziation mit klinischen Laborparameter zur Verwendung (Johansson et al. 2012). Die Diagnosen der Patienten lauteten PMF (8 Patienten), ET (53 Patienten) und PV (53 Patienten). 79 Patienten waren unter myelosuppressiver Therapie, 35 Patienten erhielten keine derartige Therapie. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der PMF-Patienten lag bei fast 12 Jahren. Das häufigste Symptom der PMF-Patienten in der Studie von Johansson et al. war ebenfalls Fatigue mit einer Prävalenz von 100%. Konzentrationsschwierigkeiten, Inaktivität, sexuelle Probleme und eine eingeschränkte Lebensqualität reihten sich dahinter ein. Diese Ergebnisse weisen ebenfalls Ähnlichkeiten zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit auf (Johansson et al. 2012). In der Gesamtheit zeigten sich über 50% der Patienten von Johansson et al. in 17 von 19 Items des MPN-SAF Fragebogens symptomatisch. Nur Fieber und Kopfschmerzen wiesen genau 50% der Patienten auf (Johansson et al. 2012). In der Mehrheit der Items des MPN-SAF Fragebogens beantworteten die Patienten von Johansson et al. die Items mit einem höheren durchschnittlichen Score, als die Patienten der vorliegenden Arbeit. In ihrer Lebensqualität empfanden sich 88% als eingeschränkt (Johansson et al. 2012). Es scheint, als litten die Patienten von Johansson et al. unter stärkere Beschwerden, als die Patienten der vorliegenden Arbeit. Jedoch ist bei dieser Interpretation zu berücksichtigen, dass die Zahl der MF-Patienten in der Studie von

Johansson et al. sehr klein war, sodass die Aussagekraft und Vergleichbarkeit eingeschränkt ist.

Mesa et al. untersuchten 87 Patienten mit primärer und sekundärer MF zur Evaluation des serienhaften Gebrauchs des MFSAF Fragebogens, zur Erfassung der MF-typischen Symptome und deren Veränderung im Verlauf. 53% der Patienten hatten eine PMF, 47% eine sekundäre MF (post-PV und post-ET). Das mediane Alter betrug 65 Jahre. Alle Patienten waren Teil einer Phase -II Therapie Studie mit JAK1 und JAK2 Inhibitor INCB018424. Der MFSAF erwies sich als hilfreiches Instrument zur objektiven Messung der Symptome der MF-Patienten. Die am häufigsten angegebenen Symptome der Patienten beim Ausgangszustand waren: Fatigue (91%), Nachtschweiß, Schlafprobleme und eine beeinträchtigte Lebensqualität (durchschnittlich 4 auf einer Skala von 10). Alle abgefragten Symptome waren bei mehr als der Hälfte der Patienten vorhanden, ausgenommen von Juckreiz, Fieber, Husten und Veränderungen des Stuhlgangs. Nach sechs Monaten Therapie zeigte sich eine Besserung in allen gemessenen Symptomen, außer bei Knochenschmerzen (Mesa et al. 2011b).

Scherber et al. (2011) untersuchte 402 Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen, zur Überprüfung der Validität und Reliabilität des MPN-SAF Fragebogens. Von den 402 Patienten hatten 161 Patienten eine ET, 145 eine PV und 96 eine MF. Das durchschnittliche Alter lag bei 64,9 Jahren. Wie auch bereits in den anderen Vergleichsstudien berichtet, war Fatigue das häufigste und am stärksten ausgeprägte Symptom (93%). Auch in dieser Studie war die Belastung durch die Krankheit am größten bei den Patienten mit MF. Fatigue trat bei den MF-Patienten mit einer Prävalenz von 98,9% auf. Wie bereits in der vorliegenden und anderen genannten Studien, litten die Patienten auch hier am meisten unter Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Probleme mit der Sexualität, Schlaflosigkeit und einem frühen Sättigungsgefühl. Hinzu kommt, dass 94,7% der Patienten sich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt fühlten (durchschn.: 3,6 Punkte). Nur von den Symptomen Fieber und Kopfschmerzen waren unter 50% der Patienten betroffen, alle anderen Symptome lagen bei über der Hälfte der Patienten vor (Scherber et al. 2011).

Vergleicht man nun zusammenfassend die oben zitierten Studien mit der vorliegenden Arbeit, lässt sich deutlich erkennen, dass Symptome, unter denen die Patienten am häufigsten leiden, ähnlich und mit ähnlicher Stärke ausgeprägt sind. Insbesondere

Fatigue bereitet den Patienten, unabhängig von der Therapie, über lange Zeit die meisten Schwierigkeiten. Die Ergebnisse einer Studie von Mendoza et al. (1999), in der der BFI für eine gesunde Kontrollgruppe erhoben wurde (durchschnittlich 2,2 Punkte), zeigt, dass der Wert der gesunden Kontrollgruppe niedriger ist, als der BFI der MF-Patienten aus allen zuvor genannten Studien. Konzentrationsschwierigkeiten, Schlafstörungen, Untätigkeit und frühes Sättigungsgefühl fanden sich unter den häufigsten Symptomen. Die MF-Patienten nach allogener SZT der vorliegenden Arbeit wiesen weniger Beschwerden und Symptome auf, verglichen mit den MF-Patienten mit zytoreduktiver Therapie aus den Vergleichsstudien. Ein Großteil der Symptome war im Vergleich zu den Ergebnissen von Scherber et al., Emanuel et al. und Mesa et al. bei den Patienten der vorliegenden Studie, in geringerer Ausprägung vorhanden. Zusätzlich waren die MF-Patienten mit allogener SZT ebenfalls weniger in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass MF-Patienten mit allogener SZT, bezogen auf die typischen Beschwerden und Symptome einer MF, ein besseres Outcome als Patienten mit der herkömmlichen lebenserhaltenden und nicht kurativen Therapie haben. Dennoch muss erwähnt werden, dass die MF-Patienten nach allogener SZT weiterhin MF-typische Symptome aufwiesen, wenn auch nur in geringer Ausprägung. Zusammenfassend kann jedoch gesagt werden, dass die Mehrheit der Patienten der vorliegenden Arbeit, ihre Lebensqualität als ziemlich zufriedenstellend, und nur wenige Teilnehmer ihre Lebensqualität als stark vermindert beurteilt haben.

5.5.1 Einfluss des Alters

Wie bereits beim FACT-BMT, ließ sich in der vorliegenden Arbeit auch im MPN-SAF TSS kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse in Bezug auf das Lebensalter der Patienten erkennen. Passend hierzu fanden auch Mesa et al. keinen messbaren Unterschied in den Symptomen (MFSAF) bezüglich des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Erstmessung vor Therapie (Mesa et al. 2011b). In der Studie von Johansson et al. hingegen gaben Patienten mit einem höheren Alter signifikant häufiger Fatigue, schnelles Sättigungsgefühl, Müdigkeit, Schlafproblemen, Husten und Gewichtsverlust an (Johansson et al. 2012).

Es gibt also unterschiedliche Erkenntnisse in den Vergleichsstudien zum Einfluss des Alters auf die Symptome und Beschwerden der Patienten mit Myelofibrose (MF), auch wenn in der vorliegenden Arbeit diesbezüglich keine altersbezogenen Unterschiede gefunden wurden. Daher sollte auch in zukünftigen Untersuchungen mitbeobachtet werden, ob das Alter ein Faktor ist, der die Symptomschwere oder das Vorhandensein von MPN-typischen Symptomen beeinflusst.

5.5.2 Einfluss des Geschlechts

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergaben, dass das Geschlecht der Patienten keinen Einfluss auf die Ergebnisse des MPN-SAF TSS hatte. Anders als in den vorliegenden Ergebnissen, konnte jedoch zuvor bereits beschrieben werden, dass es im MPN-SAF Fragebogen Unterschiede zwischen Frauen und Männern gibt (Johansson et al. 2012). In der Studie von Johansson et al. hatten männliche Patienten signifikant mehr Probleme im Sexualleben und stärker mit Gewichtsverlust zu kämpfen als Frauen (Johansson et al. 2012). Ähnliche Erkenntnisse wurden bereits in Bezug auf den FACT-BMT Fragebogen im Kapitel 5.4.3 diskutiert.

5.5.3 Einfluss der primären oder sekundären Myelofibrose

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen des MPN-SAF TSS für die Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), oder sekundärer MF (post-ET MF oder post-PV MF). Zum derzeitigen Zeitpunkt liegen keine weiteren Studien vor, die diesen Zusammenhang untersucht haben. Bisher wurde häufig nur untersucht, ob sich PMF, PV und ET Patienten in der Schwere ihrer Symptome unterscheiden.

Johansson et al. verglich die Ergebnisse seiner Patienten und kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit PMF im Vergleich zu Patienten mit PV oder ET die schlechteste Lebensqualität und die meisten Beschwerden hatten (Johansson et al. 2012).

Hierbei ist zu beachten, dass es sich nicht um post-PV MF Patienten oder post-ET MF Patienten handelt, sodass eine Vergleichbarkeit mit den vorgelegten Daten eher gering ist. Dennoch ließ sich passend zu den vorliegenden Daten ein ähnlicher Trend in der vorliegenden Arbeit erkennen. Patienten mit PMF zeigten schlechtere Ergebnisse als Patienten mit PV oder ET, die Unterschiede dieser drei Gruppen waren jedoch statistisch nicht signifikant. Die ungleiche Anzahl der Patienten in den drei Gruppen könnte

ausschlaggebend dafür sein, dass sie sich in den Ergebnissen nicht voneinander unterscheiden. Ob sich Patienten mit primärer oder sekundärer MF nach allogener SZT in ihren Beschwerdemustern unterscheiden, sollte auch Inhalt zukünftiger Studien sein.

5.5.4 Einfluss des Follow-ups

In der vorliegenden Arbeit zeigte das unterschiedliche Follow-up der Patienten auch keinen Einfluss auf die Ergebnisse des MPN-SAF TSS. Es konnte bei den vier Follow-up Gruppen kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen des MPN-SAF TSS ausgemacht werden.

Da es bisher, wie bereits erwähnt, keine Studien gibt, die Patienten nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) mit dem MPN-SAF Fragebogen untersuchten, ist ein direkter Vergleich der hier vorgelegten Ergebnisse mit anderen nicht möglich. Wie allerdings Untersuchungen mit anderen Fragebögen belegen konnten, kann ein längeres Follow-up nach allogener SZT zu einer Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit führen, und die Lebensqualität verbessern (Bevans et al. 2006; Hjermstad et al. 1999; Sirilla und Overcash 2013). Die körperliche Konstitution der Patienten wird mit Sicherheit durch Symptome wie Fatigue, Inaktivität oder abdominelle Beschwerden beeinflusst, sodass davon ausgegangen werden kann, dass sich diese Veränderungen möglicherweise auch in den Ergebnissen des MPN-SAF TSS widerspiegeln können. Um die vorliegenden Ergebnisse zu bestätigen, wäre es wünschenswert in künftigen Studien den MPN-SAF Fragebogen zu verwenden, den MPN-SAF TSS zu berechnen, um die Veränderungen der Beschwerden und Symptome von Patienten mit MF nach allogener SZT besser nachvollziehen und ihren Verlauf vor während und nach der Therapie besser beurteilen zu können.

5.5.5 Einfluss der HLA-Übereinstimmung (match/ mismatch)

Es zeigten sich in der vorliegenden Arbeit bei den Ergebnissen des MPN-SAF TSS keine Unterschiede für Patienten mit HLA-identischer Spende und nicht HLA-identischer Spende. Es liegen keine vergleichbaren Studien vor, die eine solche Untersuchung mittels des MPN-SAF TSS durchgeführt haben. Wie bereits in Kapitel 5.4.5 auf-

geführt und diskutiert wurde, könnten auch hier sowohl die ungleiche Anzahl der Patienten in den verglichenen Gruppen, als auch das große Intervall nach Ende der Therapie bis zum Beginn der Datenerhebung Gründe für dieses Ergebnis sein.

5.5.6 Einfluss der chronischen GvHD (cGvHD)

In der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten mit oder ohne chronischer GvHD (cGvHD) keinen signifikanten Unterschied in den Ergebnissen des MPN-SAF TSS. Es existieren bisher auch keine anderen Studien, die den Einfluss von cGVHD auf den MPN-SAF TSS oder MPN-SAF Fragebogen untersucht haben. Dies Ergebnis ist überraschend, denn vorher ist bereits beschrieben worden, wie in Kapitel 5.4.6 bereits diskutiert wurde, dass eine cGvHD Patienten negativ beeinflussen und die Lebensqualität mindern kann. Man würde daher eigentlich erwarten, dass sich Unterschiede im MPN-SAF TSS oder MPN-SAF Fragebogen dieser Patienten beobachten lassen könnten. Daher sollte in folgenden Studien die Auswirkung einer cGvHD auf die typischen Symptome von MF-Patienten weiter untersucht und quantifiziert werden.

5.5.7 Einfluss eines Rezidiv und Erreichen der kompletten Remission

Das Vorliegen eines Rezidivs oder das Erreichen einer kompletten Remission hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse des MPN-SAF TSS. Wie bereits beschrieben lagen zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit keine Studien vor, die den Einfluss dieser Variablen untersucht haben. Wie bereits unter Punkt 5.4.8 diskutiert worden ist, könnten die geringe Anzahl der Patienten mit einem Rediziv, und die geringe Anzahl der Patienten ohne komplette Remission, Gründe für die vorliegenden Ergebnisse sein. In anderen Fragebögen zur Beurteilung der Lebensqualität konnte bereits signifikante Unterschiede nachgewiesen werden (siehe Kapitel 5.4.8), sodass in weiteren Studien mit dem MPN-SAF TSS dieser Aspekt weiter geprüft werden sollte.

6 Zusammenfassung

Die Myelofibrose (MF) ist eine klonale hämatopoetische Erkrankung der Stammzellen und gehört zu den myeloproliferativen Neoplasien (MPN). Typische Merkmale der MF sind die Knochenmarkfibrose, die Splenomegalie und die extramedulläre Hämatopoese. Die betroffenen Patienten weisen häufig eine hohe Belastung durch die vorhandenen Krankheitssymptome auf, was maßgeblich zu einer Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität führt. Derzeit ist die allogene Stammzelltransplantation (SZT) die einzige existierende kurative Therapie der MF, die jedoch mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Schwere Infektionen, eine akute oder chronische GvHD sind Komplikationen, die nach Transplantation die Lebensqualität stark einschränken können. Bisher liegen keine systematischen Studien vor, die die Lebensqualität von MF-Patienten nach allogener SZT gemessen haben.

In der vorliegenden Querschnittsstudie zur Messung der Lebensqualität von MF nach allogener SZT konnten 77 Patienten untersucht werden die im Zeitraum von 1999 bis 2011 eine allogene SZT erhalten haben. Die Patienten wurden mithilfe des FACT-BMT und des MPN-SAF Fragebogens zur Bestimmung der Lebensqualität und dem Vorliegen von MPN-spezifischer Symptomen befragt. Bei der Auswertung der Fragebögen wurde untersucht, ob das Alter, das Geschlecht, eine chronische GvHD, das Erreichen der kompletten Remission, das Vorkommen eines Rezidivs, die HLA-Kompatibilität, das Vorbestehen einer primären oder sekundären MF oder die Länge des Follow-ups die Lebensqualität der MF-Patienten nach allogener SZT beeinflussten. Ein weiteres zentrales Ziel der Arbeit war der Vergleich der Lebensqualität des Patientenkollektivs mit einer ausgewählten Normalbevölkerung mithilfe des FACT-G Score.

Für das untersuchte Patientenkollektiv konnte unter Einsatz des FACT-BMT Fragebogens gezeigt werden, dass Frauen signifikant stärker in ihrem seelischen Wohlbefinden beeinträchtigt waren als Männer. Die anderen oben genannten Variablen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

Das physische und seelische Wohlbefinden war im Vergleich zur Normalbevölkerung genauso gut, und in den Bereichen Soziales Wohlbefinden, Funktionsfähigkeit und für den FACT-G Gesamtwert erzielten einige Patienten sogar signifikant bessere Werte als die Normalbevölkerung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Lebensqualität von Patienten mit MF nach allogener SZT nur gering eingeschränkt ist und das Niveau der normalen Bevölkerung wiedererlangen kann.

6.1 Abstract

Myelofibrosis (MF) is a clonal hematological disorder classified as a myeloproliferative neoplasm (MPN). Bone marrow fibrosis, splenomegaly and extramedullary hematopoiesis are hallmarks of the disease. Symptomatic burden is present in most of the affected patients and can compromise quality of life (QoL) by its severity. Most patients suffer from constitutional symptoms such as fatigue, pruritus, night sweats, bone pain, fever, early satiety and weight loss. Currently allogeneic stem cell transplantation (HSCT) is the only curative therapy but it is associated with a high morbidity and mortality. Infectious complications, acute and chronic GvHD are major complications which influence quality of life after transplantation.

Until now, no systematic evaluation of quality of life after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis patients exists.

In this cross-sectional study we examined 77 patients who received an allogeneic HSCT in the period from 1999 to 2011. Quality of life was measured by using the two validated questionnaires FACT-BMT and MPN-SAF. By means of statistical analysis we investigated whether there are significant differences of the results in both questionnaires regarding length of the time after transplantation (4 groups), gender (male/female), chronic GvHD (yes/ no), HLA (matched/ mismatched), primary or secondary MF, relapse (yes/ no) or remission (complete/ not complete). Female patients showed in the FACT-BMT a worse emotional well-being than man. None of the other variables did influence the quality of life significantly. Comparing the mean value of the FACT-G of our entire patient population with the mean value of a normal population FACT-G our population has even the same or higher scores.

This cross-sectional study shows that after allogeneic stem cell transplantation in MF-patients Physical and Emotional Well Being is almost as good as that of the normal healthy population whereas Social and Functional Well Being seem to be classified as even better than that of a normal population. Summarizing the results of the present

study it can be said that the quality of life of patients with MF after allogeneic HSCT is only slightly restricted and it can be recovered to the level of a general population.

7 Ausblick

Bei der vorliegenden Doktorarbeit handelt es sich um eine retrospektive Querschnittsstudie. Sie umfasst die Messung der Lebensqualität und den Symptomen von Myelofibrosepateinten (MF) nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) zu einem Zeitpunkt und zeigt keine Vergleichswerte für vorherige Zeiträume. Ein wichtiges Ziel für die Zukunft sollte daher die systematische Durchführung prospektiver Studien zur Erfassung der Lebensqualität von MF-Patienten mit allogener SZT sein. In diesen Folgestudien sollten die Erhebungszeiträume vor, während und nach der Therapie (SZT) beinhalten, um die Geschwindigkeit der Veränderung der Lebensqualität besser erfassen zu können.

Zusätzlich sollten größere Patientenzahlen angestrebt werden, die ausschließlich Patienten mit der Diagnose MF inkludieren, um die Aussagekraft der Studien zur Lebensqualität nach allogener SZT bei MF zu erhöhen. Die Patienten sollten mit den gleichen Fragebögen befragt werden, um so genauere und besser vergleichbare Informationen zum Verlauf der Beschwerden und der Beeinträchtigung der Lebensqualität zu erhalten. Als Ausgangsbasis könnten die vorhandenen Daten und Ergebnisse dieser Arbeit dienen. Die dadurch erhaltenen Daten könnten dazu beitragen neue Schlüsse zum Verlauf der Symptomatik und der Lebensqualität ziehen zu können. Insgesamt sollten diese Untersuchungen dazu dienen, als übergeordnetes Ziel, neben der Heilung, schon während der Therapie die Lebensqualität der Patienten in Zukunft zu verbessern. Eine solche Studie wurde bereits 2012 von der MPN-QOL Study Group auf den Weg gebracht und befindet sich derzeit noch in der Phase der Datenerhebung (Emanuel et al. 2013).

8 Abkürzungsverzeichnis

PMF	Primäre Myelofibrose
MF	Primäre und/ oder sekundäre Myelofibrose
PV	Polycythaemia vera
ET	Essentielle Thrombozythämie
Post-PV MF	Post Polycythaemia vera Myelofibrose
Post-ET MF	Post Essentielle Thrombozythämie Myelofibrose
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
AA	Aplastische Anämie
MM	Multiples Myelom
ALL	Akute lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
HLA	Human Leukocyte Antigen
SZT	Stammzelltransplantation
GvHD	Graft-versus-Host-Reaktion
cGvHD	Chronische Graft-versus-Host-Reaktion
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy Bone Marrow Transplant
MPN/ MPS	Myeloproliferative Neoplasien
MDS	Myelodysplastische Syndrome
BFI-MPN-SAF	Brief Fatigue Inventory-Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
MPN-SAF	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form

MPN-SAF-TSS	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score
SD	Standardabweichung
SSTAI	Spielberger's State and Trait Inventory
BDI	Beck Depression Inventory
SIP	Sickness Impact Profile
IWG-MRT	International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire
IPSS	International Prognostic Scoring System
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
RIC	Dosisreduzierte Konditionierung
MAB/ MAC	Myeloablative Konditionierung
MT	Myeloablative Transplantation
cGy	Centigray
TBI	Ganzkörperbestrahlung

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1 Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung.....	65
Abb. 2: Follow-up nach allogener Stammzelltransplantation	66
Abb. 3: FACT-BMT Gesamtscore der Gruppen 1-4.....	67
Abb. 4: FACT-BMT Gesamtscore nach Geschlecht	68
Abb. 5: FACT-BMT Gesamtscore in Abhängigkeit der HLA-Übereinstimmung	69
Abb. 6: FACT-BMT Gesamtscore primärer und sekundärer Myelofibrose.....	71
Abb. 7:FACT-G Untergruppen	72
Abb. 8: FACT-G Untergruppen aufgeteilt nach Follow-up	73
Abb. 9: FACT-G Untergruppen nach Vorliegen einer chronischen GvHD	75
Abb. 10: MPN-SAF TSS	86
Abb. 11: MPN-SAF TSS nach Follow-up.....	87
Abb. 12: MPN-SAF TSS nach HLA-Übereinstimmung	89
Abb. 13: MPN-SAF TSS nach primärer und sekundärer Myelofibrose	90
Abb. 14: Soziales Wohlbefinden im Vergleich zur Normalbevölkerung	94
Abb. 15: Funktionsfähigkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung.....	95
Abb. 16: FACT-G im Vergleich zur Normalbevölkerung	96

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 WHO-Kriterien zur Diagnostik der primären Myelofibrose (PMF)	14
Tab. 2: Diagnosekriterien der IWG-MRT für die post-PV MF	15
Tab. 3: Diagnosekriterien der IWG-MRT für die post-ET MF	16
Tab. 4: Differentialdiagnosen der primären Myelofibrose (PMF)	19
Tab. 5: IPSS Risikogruppen bei primärer Myelofibrose	23
Tab. 6: DIPSS Score	23
Tab. 7: DIPSS Plus	24
Tab. 8: Mögliche Langzeitschäden nach allogener Stammzelltransplantation (Kröger und Zander 2008, S. 100)	39
Tab. 9: Allgemeine und demographische Daten des Patientenkollektivs	63
Tab. 10: FACT-BMT Gesamtscore der Gruppen	67
Tab. 11: Fragen Körperliches Wohlbefinden	76
Tab. 12: Fragen Soziales Wohlbefinden (Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie)	78
Tab. 13: Fragen Seelisches Wohlbefinden	79
Tab. 14: Fragen Funktionsfähigkeit	80
Tab. 15: Fragen Zusätzliche Faktoren (in FACT-BMT Gesamtscore)	82
Tab. 16: Fragen Zusätzliche Faktoren (außerhalb des Scores)	84
Tab. 17: MPN-SAF TSS	85
Tab. 18: MPN-SAF TSS aufgeteilt nach Gruppen 1-4	87
Tab. 19: MPN-SAF Fragen (die nicht im MPN-SAF TSS enthalten sind)	91
Tab. 20: FACT-G und Untergruppen im Vergleich zur Normalbevölkerung	93

11 Literaturverzeichnis

The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*;41:1403–1409; 1995.

Abelsson J, Andréasson B, Samuelsson J, Hultcrantz M, Ejerblad E, Johansson B, Emanuel R, Mesa R, Johansson P: Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms. *Leuk. Lymphoma*;54:2226–2230; 2013.

Abelsson J, Merup M, Birgegård G, WeisBjerrum O, Brinch L, Brune M, Johansson P, Kauppila M, Lenhoff S, Liljeholm M, Malm C, Remes K, Vindelöv L, Andréasson B: The outcome of allo-HSCT for 92 patients with myelofibrosis in the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant*;47:380–386; 2011.

Akpek G, McAneny D, Weintraub L: Risks and benefits of splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a retrospective analysis of 26 cases. *J Surg Oncol*;77:42–48; 2001.

Andersson I, Ahlberg K, Stockelberg D, Brune M, Persson L: Health-related quality of life in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning versus myeloablative conditioning. *Cancer Nurs*;32:325–334; 2009.

Andrykowski MA, Bishop MM, Hahn EA, Cella DF, Beaumont JL, Brady MJ, Horowitz MM, Sobocinski KA, Rizzo JD, Wingard JR: Long-term health-related quality of life, growth, and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*;23:599–608; 2005.

Ayyappan S, Janakiram M, Raghupathy R: Current and emerging therapies in primary myelofibrosis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*;12:6–20; 2012.

Bacigalupo A: Third EBMT/AMGEN Workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem cell transplants (RIC-HSCT), and panel consensus. *Bone Marrow Transplant*;33:691–696; 2004.

Ballen K: How to manage the transplant question in myelofibrosis. *Blood Cancer J*;2:e59; 2012.

Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang M, Bashey A, Bolwell BJ, Cervantes F, Devine SM, Gale RP, Gupta V, Hahn TE, Hogan WJ, Kröger N, Litzow MR, Marks DI, Maziarz RT, McCarthy PL, Schiller G, Schouten HC, Roy V, Wiernik PH, Horowitz MM, Giralt SA, Arora M: Outcome of Transplantation for Myelofibrosis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*;16:358–367; 2010.

Barbui T, Barosi G, Birgegård G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, Hehlmann R, Hoffman R, Kiladjian J, Kröger N, Mesa R, McMullin MF, Pardanani A, Passamonti F, Vannucchi AM, Reiter A, Silver RT, Verstovsek S, Tefferi A: Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.*;29:761–770; 2011.

Barosi G: Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J. Clin. Oncol.*;17:2954–2970; 1999.

Barosi G, Ambrosetti A, Centra A, Falcone A, Finelli C, Foa P, Grossi A, Guarnone R, Rupoli S, Luciano L, Petti MC, Pogliani E, Russo D, Ruggeri M, Quaglini S: Splenectomy and risk of blast transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Italian Cooperative Study Group on Myeloid with Myeloid Metaplasia. *Blood*;91:3630–3636; 1998.

- Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, Dupriez B, Levine RL, Passamonti F, Gotlib J, Reilly JT, Vannucchi AM, Hanson CA, Solberg LA, Orazi A, Tefferi A:** Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Leukemia*;22:437–438; 2007.
- Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS:** The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care*;19:787–805; 1981.
- Bevans MF, Marden S, Leidy NK, Soeken K, Cusack G, Rivera P, Mayberry H, Bishop MR, Childs R, Barrett AJ:** Health-related quality of life in patients receiving reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*;38:101–109; 2006.
- Bieri S, Roosnek E, Helg C, Verhopen F, Robert D, Chapuis B, Passweg J, Miralbell R, Chalandon Y:** Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.*;42:819–827; 2008.
- Brucker PS, Yost K, Cashy J, Webster K, Cella D:** General population and cancer patient norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Eval Health Prof*;28:192–211; 2005.
- Bullinger M:** Lebensqualität: Ein neues Thema in der Medizin? *Zentralbl Gynakol*;124:153–156; 2002.
- Bullinger M:** Methodische Grundlagen und Aspekte der Lebensqualität. *Dtsch. Med. Wochenschr.*;131:5–7; 2006.
- Bullinger M:** Das Konzept der Lebensqualität in der Medizin--Entwicklung und heutiger Stellenwert. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*;108:97–103; 2014.
- Bush NE, Haberman M, Donaldson G, Sullivan KM:** Quality of life of 125 adults surviving 6-18 years after bone marrow transplantation. *Soc Sci Med*;40:479–490; 1995.
- Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J:** The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*;11:570–579; 1993.
- Cervantes F:** Modern management of myelofibrosis. *Br. J. Haematol.*;128:583–592; 2005.
- Cervantes F, Alvarez-Larran A, Domingo A, Arellano-Rodrigo E, Montserrat E:** Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. *Br J Haematol*;129:771–775; 2005.
- Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda J, Sureda A, Torrebadell M, Montserrat E:** Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br. J. Haematol.*;127:399–403; 2004.
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory J, Barosi G, Rumi E, Tefferi A:** New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*;113:2895–2901; 2009.
- Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Alvarez A, Nadal E, Montserrat E:** Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anemia. *Haematologica*;85:595–599; 2000.
- Cervantes F, Mesa R, Barosi G:** New and old treatment modalities in primary myelofibrosis. *Cancer J*;13:377–383; 2007.
- Chiodi S, Spinelli S, Ravera G, Petti AR, van Lint, M. T., Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Mordini N, Berisso G, Bregante S, Frassoni F, Bacigalupo A:** Quality of life in 244 recipients of allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*;110:614–619; 2000.

Cohen MZ, Rozmus CL, Mendoza TR, Padhye NS, Neumann J, Gning I, Aleman A, Giral S, Cleeland CS: Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Pain Symptom Manage*;44:168–180; 2012.

Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, Szeto KC, Hoffmeister L, Harrison MJ, Ho V, Alyea E, Lee SJ, Soiffer R, Sonis S, Antin JH: Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens. *Biol. Blood Marrow Transplant.*;11:383–388; 2005.

Döhner, Konstanze; Griesshammer, Martin: Aktuelle Therapieoptionen bei der Myelofibrose. Unter Mitarbeit von Haefaa Alchalby, Hermann Prof.Dr. Heimpel, Nicolaus Kröger, Richard F. Schlenk, Frank Stengelmann und Martin Werner. 1. Aufl. 1 Band. Bremen: UNI-MED Verlag; 2012.

Domm J, Calder C, Manes B, Crossno C, Correa H, Frangoul H: Unrelated stem cell transplant for infantile idiopathic myelofibrosis. *Pediatr. Blood Cancer*;52:893–895; 2009.

Edman L, Larsen J, Hagglund H, Gardulf A: Health-related quality of life, symptom distress and sense of coherence in adult survivors of allogeneic stem-cell transplantation. *Eur J Cancer Care (Engl)*;10:124–130; 2001.

Einsele H, Kanz L: Allogeneic transplantation of stem cells. *Internist (Berl)*;40:1249–1256; 1999.

Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian J, Slot S, Zweegman S, te Boekhorst PAW, Commandeur S, Schouten HC, Sackmann F, Kerguelen Fuentes A, Hernandez-Maraver D, Pahl HL, Griesshammer M, Stegelmann F, Doehner K, Lehmann T, Bonatz K, Reiter A, Boyer F, Etienne G, Ianotto J, Ranta D, Roy L, Cahn J, Harrison CN, Radia D, Muxi P, Maldonado N, Besses C, Cervantes F, Johansson PL, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, Passamonti F, Andreasson B, Ferarri ML, Rambaldi A, Samuelsson J, Birgegard G, Tefferi A, Mesa RA: Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. *Journal of Clinical Oncology*;30:4098–4103; 2012.

Emanuel RM, Geyer HL, Dueck AC, Kroeger N, Scott BL, Gerds AT, Popat UR, Giral SA, Gupta V, Ross D, Knight E, Fuentes AK, Andersen CL, Ejerblad E, Birgegard G, Johansson P, Andreasson B, Sackmann F, Demory J, Tam CS, Michiels JJ, Radia DH, Boxer M, Mesa RA: Myeloproliferative Neoplasm Quality Of Life (MPN-QOL) Study Group: Observational Study Of Quality Of Life and Symptomatic Response In Myelofibrosis Patients Receiving Undergoing Treatment With Conventional Therapy, The Measures Trial and Allogeneic Stem ... *Blood*;122:4090; 2013.

European Medicines Agency: Jakavi, INN-ruxolitinib.

Fruehauf S, Buss EC, Tropaly J, Kreipe HH, Ho AD: Myeloablative conditioning in myelofibrosis using i.v. treosulfan and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation with high doses of CD34+ cells results in hematologic responses. A follow-up of three patients. *Haematologica*;90:ECR08; 2005.

Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, van Dyke D, Hanson C, Wu W, Pardanani A, Cervantes F, Passamonti F, Tefferi A: DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *Journal of Clinical Oncology*;29:392–397; 2011.

Giral S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, Sandmaier B: Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a

workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol. Blood Marrow Transplant.*;15:367–369; 2009.

Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED: Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*;18:295–304; 1974.

Goldman JM: A Unifying Mutation in Chronic Myeloproliferative Disorders. *N Engl J Med*;352:1744–1746; 2005.

Grad FP: The Preamble of the Constitution of the World Health Organization. *Bull World Health Organ*;80:981–984; 2002.

Grant M, Ferrell B, Schmidt GM, Fonbuena P, Niland JC, Forman SJ: Measurement of quality of life in bone marrow transplantation survivors. *Qual Life Res*;1:375–384; 1992.

Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, Einsele H, Cordonnier C: Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant.*;36:757–769; 2005.

Gruber U, Fegg M, Buchmann M, Kolb H, Hiddemann W: The long-term psychosocial effects of haematopoietic stem cell transplantation. *European journal of cancer care*;12:249–256; 2003.

Guglielmelli P, Vannucchi AM: Struggling with myelofibrosis-associated anemia. *Leukemia Research*. 4563–4569; 2013.

Hamilton BK, Rybicki L, Dabney J, McLellan L, Haddad H, Foster L, Abounader D, Kaylaycio M, Sobecks R, Dean R, Duong H, Hill BT, Bolwell BJ, Copelan EA: Quality of life and outcomes in patients ≥ 60 years of age after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*;49:1426–1431; 2014.

Harrison C, Deepti Radia D, Keohane C: Treatment and management of myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *BTT*. 189–198; 2013a.

Harrison C, Kiladjian J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G: JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med*;366:787–798; 2012.

Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian J, Al-Ali H, Gisslinger H, Knoops L, Squier M, Sirulnik A, Mendelson E, Zhou X, Copley-Merriman C, Hunter DS, Levy RS, Cervantes F, Passamonti F, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM: Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br. J. Haematol.*;162:229–239; 2013b.

Harrison, T. R.; Fauci, A. S.; Braunwald, E.; Kasper, D. L.; Hauser, S. L.; Longo, D. L.; Jameson, J. L.: *Harrisons Innere Medizin*. Band 1. Sonderausgabe. 17. Aufl., So.-Ausg. Lehmanns Media. Berlin: ABW-Wiss.-Verl. [u.a.]; 2009.

Heinonen H, Volin L, Uutela A, Zevon M, Barrick C, Ruutu T: Gender-associated differences in the quality of life after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant.*;28:503–509; 2001a.

Heinonen H, Volin L, Uutela A, Zevon M, Barrick C, Ruutu T: Quality of life and factors related to perceived satisfaction with quality of life after allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol*;80:137–143; 2001b.

- Hjermstad MJ, Evensen SA, Kvaloy SO, Fayers PM, Kaasa S:** Health-related quality of life 1 year after allogeneic or autologous stem-cell transplantation: a prospective study. *J Clin Oncol*;17:706–718; 1999.
- Holle N, Witte T de, Mandigers C, Schaap N, Raymakers R:** Thalidomide and lenalidomide in primary myelofibrosis. *Neth J Med*;68:293–298; 2010.
- Jabbour E, Thomas D, Kantarjian H, Zhou L, Pierce S, Cortes J, Verstovsek S:** Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis. *Blood*;118:899–902; 2011.
- Janicsák H, Masszi T, Reményi P, Ungvari GS, Gazdag G:** Quality of life and its socio-demographic and psychological determinants after bone marrow transplantation. *Eur. J. Haematol.*;91:135–140; 2013.
- Johansson P:** Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin. Thromb. Hemost.*;32:171–173; 2006.
- Johansson P, Mesa R, Scherber R, Abellson J, Samuelsson J, Birgegård G, Andréasson B:** Association between quality of life and clinical parameters in patients with myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma*;53:441–444; 2012.
- Joseph RW, Couriel DR, Komanduri KV:** Chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: challenges in prevention, science, and supportive care. *J Support Oncol*;6:361–372; 2008.
- Kiss TL, Abdolell M, Jamal N, Minden MD, Lipton JH, Messner HA:** Long-term medical outcomes and quality-of-life assessment of patients with chronic myeloid leukemia followed at least 10 years after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*;20:2334–2343; 2002.
- Kopp M, Schweigkofler H, Holzner B, Nachbaur D, Niederwieser D, Fleischhacker WW, Kemmler G, Sperner-Unterweger B:** EORTC QLQ-C30 and FACT-BMT for the measurement of quality of life in bone marrow transplant recipients: a comparison. *Eur. J. Haematol.*;65:97–103; 2000.
- Kröger N, Holler E, Kobbe G, Bornhauser M, Schwerdtfeger R, Baurmann H, Nagler A, Bethge W, Stelljes M, Uharek L, Wandt H, Burchert A, Corradini P, Schubert J, Kaufmann M, Dreger P, Wulf GG, Einsele H, Zabelina T, Kvasnicka HM, Thiele J, Brand R, Zander AR, Niederwieser D, de Witte, T. M.:** Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*;114:5264–5270; 2009.
- Kröger N, Kvasnicka M, Thiele J:** Replacement of hematopoietic system by allogeneic stem cell transplantation in myelofibrosis patients induces rapid regression of bone marrow fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*;5 Suppl 1:25; 2012.
- Kröger N, Thiele J, Zander A, Schwerdtfeger R, Kobbe G, Bornhäuser M, Bethge W, Schubert J, Witte T de, Kvasnicka HM:** Rapid regression of bone marrow fibrosis after dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with primary myelofibrosis. *Exp. Hematol.*;35:1719–1722; 2007.
- Kröger, Nicolaus; Zander, A. R.:** Allogene Stammzelltherapie. Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. 2. Aufl. Bremen: UNI-MED (UNI-MED Science); 2008.
- Kuter DJ, Bain B, Mufti G, Bagg A, Hasserjian RP:** Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *Br. J. Haematol.*;139:351–362; 2007.

- Lee SJ, Kim HT, Ho VT, Cutler C, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH:** Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.*;38:305–310; 2006.
- Lengfelder E:** Diagnose und Therapie der Polycythaemia vera in der Ära von JAK2. *Dtsch. Med. Wochenschr.*;138:331–336; 2013.
- Levine RL, Gilliland DG:** Myeloproliferative disorders. *Blood*;112:2190–2198; 2008.
- Lévy V, Bourgarit A, Delmer A, Legrand O, Baudard M, Rio B, Zittoun R:** Treatment of agnogenic myeloid metaplasia with danazol: a report of four cases. *Am. J. Hematol.*;53:239–241; 1996.
- Lichtman MA:** Is it chronic idiopathic myelofibrosis, myelofibrosis with myeloid metaplasia, chronic megakaryocytic-granulocytic myelosis, or chronic megakaryocytic leukemia? Further thoughts on the nosology of the clonal myeloid disorders. *Leukemia*;19:1139–1141; 2005.
- Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Díaz-Beyá M, Cervantes F:** Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann. Hematol.*;89:1233–1237; 2010.
- McHorney CA, Ware, J E Jr, Lu JF, Sherbourne CD:** The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*;32:40–66; 1994.
- McLornan DP, Mead AJ, Jackson G, Harrison CN:** Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2012. *Br. J. Haematol.*;157:413–425; 2012.
- McQuellon RP, Russell GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A, Hurd DD:** Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. *Bone Marrow Transplant.*;19:357–368; 1997.
- McQuellon RP, Russell GB, Rambo TD, Craven BL, Radford J, Perry JJ, Cruz J, Hurd DD:** Quality of life and psychological distress of bone marrow transplant recipients: the 'time trajectory' to recovery over the first year. *Bone Marrow Transplant*;21:477–486; 1998.
- Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R:** Epidemiology of Myeloproliferative neoplasms (MPN) in the United States. *Leuk Lymphoma.* 1–16; 2013.
- Mesa R, Green A, Barosi G, Verstovsek S, Vardiman J, Gale R:** MPN-associated myelofibrosis (MPN-MF). *Leukemia Research*;35:12–13; 2011a.
- Mesa RA:** How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood*;113:5394–5400; 2009.
- Mesa RA:** The evolving treatment paradigm in myelofibrosis. *Leuk Lymphoma*;54:242–251; 2013.
- Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, Miller CB, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH, Hare T, Erickson-Viitanen S, Sun W, Sandor V, Levy RS, Kantarjian HM, Verstovsek S:** Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.*;31:1285–1292; 2013a.
- Mesa RA, Kantarjian H, Tefferi A, Dueck A, Levy R, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Thomas DA, Cortes J, Borthakur G, Pardananani AD, Estrov Z, Verstovsek S:** Evaluating the serial use of the myelofibrosis symptom assessment form for measuring symptomatic improvement. *Cancer*;117:4869–4877; 2011b.
- Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, Tan AD, Atherton PJ, Sloan JA, Tefferi A:** The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative

disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer*;109:68–76; 2007.

Mesa RA, Schwager S, Radia D, Cheville A, Hussein K, Niblack J, Pardanani AD, Steensma DP, Litzow MR, Rivera CE, Camoriano J, Verstovsek S, Sloan J, Harrison C, Kantarjian H, Tefferi A: The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): An evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leukemia Research*;33:1199–1203; 2009.

Mesa RA, Shields A, Hare T, Erickson-Viitanen S, Sun W, Sarlis NJ, Sandor V, Levy RS, Verstovsek S: Progressive burden of myelofibrosis in untreated patients: Assessment of patient-reported outcomes in patients randomized to placebo in the COMFORT-I study. *Leukemia Research*;37:911–916; 2013b.

Niederbacher S, Them C, Pinna A, Vittadello F, Mantovan F: Patients' quality of life after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: mixed-methods study. *European journal of cancer care*;21:548–559; 2012.

Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, Guglielmelli P, Pungolino E, Caramella M, Maffioli M, Pascutto C, Lazzarino M, Cazzola M, Tefferi A: A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*;115:1703–1708; 2010.

Pidala J, Anasetti C, Jim H: Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*;114:7–19; 2009.

Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe A, Green AR, Michael NG, Gilleece MH, Hall GW, Knapper S, Mead A, Mesa RA, Sekhar M, Wilkins B, Harrison CN: Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol*;158:453–471; 2012.

Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, Edwards BK, List AF: Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*;112:45–52; 2008.

Sajid M, Tonsi A, Baig M: Health-related quality of life measurement. *International Journal of Health Care Quality Assurance*;21:365–373; 2008.

Santos FPS, Verstovsek S: Therapy with JAK2 Inhibitors for Myeloproliferative Neoplasms. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*;26:1083–1099; 2012.

Santos, Fabio P S, Tam CS, Kantarjian H, Cortes J, Thomas D, Pollock R, Verstovsek S: Splenectomy in patients with myeloproliferative neoplasms: efficacy, complications and impact on survival and transformation. *Leuk. Lymphoma*;55:121–127; 2014.

Scherber R, Dueck AC, Johansson P, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, Passamonti F, Andreasson B, Ferri ML, Rambaldi A, Samuelsson J, Birgegard G, Tefferi A, Harrison CN, Radia D, Mesa RA: The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): International Prospective Validation and Reliability Trial in 402 patients. *Blood*;118:401–408; 2011.

Sirilla J, Overcash J: Quality of life (QOL), supportive care, and spirituality in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) patients. *Support Care Cancer*;21:1137–1144; 2013.

Sprangers MA, Cull A, Groenvold M, Bjordal K, Blazeby J, Aaronson NK: The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to developing questionnaire modules: an update and overview. EORTC Quality of Life Study Group. *Qual Life Res*;7:291–300; 1998.

- Strupp C, Germing U, Scherer A, Kundgen A, Modder U, Gattermann N, Haas R:** Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol*;72:52–57; 2004.
- Sutherland HJ, Fyles GM, Adams G, Hao Y, Lipton JH, Minden MD, Meharchand JM, Atkins H, Tejpar I, Messner HA:** Quality of life following bone marrow transplantation: a comparison of patient reports with population norms. *Bone Marrow Transplant.*;19:1129–1136; 1997.
- Syrjala KL, Chapko MK, Vitaliano PP, Cummings C, Sullivan KM:** Recovery after allogeneic marrow transplantation: prospective study of predictors of long-term physical and psychosocial functioning. *Bone Marrow Transplant.*;11:319–327; 1993.
- Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z:** Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Arch Intern Med*;162:1558; 2002.
- Talpaz M, Paquette R, Afrin L, Hamburg SI, Prchal JT, Jamieson K, Terebelo HR, Ortega GL, Lyons RM, Tiu RV, Winton EF, Natrajan K, Odenike O, Claxton D, Peng W, O'Neill P, Erickson-Viitanen S, Leopold L, Sandor V, Levy RS, Kantarjian HM, Verstovsek S:** Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts. *J Hematol Oncol*;6:81; 2013.
- Tefferi A:** Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N. Engl. J. Med.*;342:1255–1265; 2000.
- Tefferi A:** How I treat myelofibrosis. *Blood*;117:3494–3504; 2011.
- Tefferi A:** Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.*;88:507–516; 2013a.
- Tefferi A:** Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol*;88:141–150; 2013b.
- Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN:** Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood*;95:2226–2233; 2000.
- Tefferi A, Vardiman JW:** Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*;22:14–22; 2008.
- Thiele J:** Philadelphia Chromosome-Negative Chronic Myeloproliferative Disease. *American Journal of Clinical Pathology*;132:261–280; 2009.
- Thiele J, Kvasnicka HM:** Hematopathologic findings in chronic idiopathic myelofibrosis. *Semin. Oncol.*;32:380–394; 2005.
- Thiele J, Kvasnicka HM:** The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep*;4:33–40; 2009.
- Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, Cortes JE, Verstovsek S, Faderl S, O'Brien SM, Garcia-Manero G, Keating MJ, Pierce S, Zeldis J, Kantarjian HM:** Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer*;106:1974–1984; 2006.
- Trensche R, Ottinger HD, Elmaagacli A, Peceny R, Schaefer UW:** Blutstammzelltransplantation. *Der Onkologe*;7:1283–1295; 2001.
- Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, Finke C, Score J, Gangat N, Mannarelli C, Ketterling RP, Rotunno G, Knudson RA, Susini MC, Laborde RR, Spolverini A, Pancrazzi A, Pieri L, Manfredini R, Tagliafico E, Zini R, Jones A, Zoi K, Reiter A, Duncombe A, Pietra D, Rumi E, Cervantes F, Barosi G, Cazzola M, Cross NCP, Tefferi A:** Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*; 2013.

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*;114:937–951; 2009.

Vito Dabbs A de, Dew MA, Stilley CS, Manzetti J, Zullo T, McCurry KR, Kormos RL, Iacono A: Psychosocial vulnerability, physical symptoms and physical impairment after lung and heart–lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*;22:1268–1275; 2003.

Wiklund I: The Nottingham Health Profile--a measure of health-related quality of life. *Scand J Prim Health Care Suppl*;1:15–18; 1990.

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 HT: Long-term outcome and quality of life of patients who are alive and in complete remission more than two years after allogeneic and syngeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*;30:619–626; 2002.

Zang DY, Deeg HJ: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with myelofibrosis. *Current Opinion in Hematology*;16:140–146; 2009.

FACT-BMT (Fassung 4)

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugefallen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

<u>SEELISCHES WOHLBEFINDEN</u>		Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
GE 1	Ich bin traurig.....	0	1	2	3	4
GE 2	Ich bin damit zufrieden, wie ich meine Krankheit bewältige.....	0	1	2	3	4
GE 3	Ich verliere die Hoffnung im Kampf gegen meine Krankheit	0	1	2	3	4
GE 4	Ich bin nervös.....	0	1	2	3	4
GE 5	Ich mache mir Sorgen über den Tod	0	1	2	3	4
GE 6	Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird.....	0	1	2	3	4

<u>FUNKTIONSFÄHIGKEIT</u>		Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
GF 1	Ich bin in der Lage zu arbeiten (einschließlich Arbeit zu Hause).....	0	1	2	3	4
GF 2	Meine Arbeit (einschließlich Arbeit zu Hause) füllt mich aus.....	0	1	2	3	4
GF 3	Ich kann mein Leben genießen	0	1	2	3	4
GF 4	Ich habe mich mit meiner Krankheit abgefunden.....	0	1	2	3	4
GF 5	Ich schlafe gut	0	1	2	3	4
GF 6	Ich kann meine Freizeit genießen.....	0	1	2	3	4
GF 7	Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden.....	0	1	2	3	4

FACT-BMT (Fassung 4)

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zutroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

<u>ZUSÄTZLICHE FAKTOREN</u>		Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
BMT 1	Ich habe Angst, meine Arbeit zu verlieren bzw. meine Hausarbeit nicht mehr verrichten zu können.....	0	1	2	3	4
BMT 2	Ich fühle mich von anderen Menschen innerlich fern.....	0	1	2	3	4
BMT 3	Ich mache mir Sorgen, dass die Transplantation nicht erfolgreich sein könnte.....	0	1	2	3	4
BMT 4	Die Folgen der Behandlung sind schlimmer, als ich sie mir vorgestellt habe.....	0	1	2	3	4
C 6	Ich habe einen guten Appetit.....	0	1	2	3	4
C 7	Ich mag wie mein Körper aussieht.....	0	1	2	3	4
BMT 5	Ich bin in der Lage, mich alleine fortzubewegen.....	0	1	2	3	4
BMT 6	Ich werde leicht müde.....	0	1	2	3	4
BL 4	Ich habe Interesse an Sex.....	0	1	2	3	4
BMT 7	Ich mache mir Sorgen über meine Fähigkeit, Kinder zu bekommen.....	0	1	2	3	4
BMT 8	Ich habe Vertrauen zum Pflegepersonal.....	0	1	2	3	4
BMT 9	Ich bereue die Knochenmark-Transplantation.....	0	1	2	3	4
BMT 10	Ich kann mir Dinge merken.....	0	1	2	3	4
Br 1	Ich kann mich konzentrieren (z.B. beim Lesen).....	0	1	2	3	4
BMT 11	Ich habe oft Erkältungen/Infektionen.....	0	1	2	3	4
BMT 12	Ich sehe verschwommen.....	0	1	2	3	4
BMT 13	Der veränderte Geschmack von Speisen macht mir zu schaffen.....	0	1	2	3	4
BMT 14	Ich leide unter Zittern.....	0	1	2	3	4
B 1	Ich leide unter Atemnot.....	0	1	2	3	4
BMT 15	Ich habe Hautprobleme (z.B. Ausschlag, Juckreiz) <u>die mir zu schaffen machen</u>	0	1	2	3	4
BMT 16	Ich habe Probleme mit dem Stuhlgang.....	0	1	2	3	4
BMT 17	Meine Krankheit ist eine besondere Härte für meine nächsten Angehörigen.....	0	1	2	3	4
BMT 18	Die Behandlungskosten sind eine Belastung für mich oder meine Familie.....	0	1	2	3	4

Kreisen Sie bitte die Zahl ein, die beschreibt, wie Ihre Müdigkeit Sie innerhalb der letzten 24 Stunden in folgenden Dingen beeinträchtigt hat:													
• Allgemeine Aktivität	(keine Beeinträchtigung)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(sehr starke Beeinträchtigung)
• Stimmung	(keine Beeinträchtigung)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(sehr starke Beeinträchtigung)
• Gehvermögen	(keine Beeinträchtigung)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(sehr starke Beeinträchtigung)
• Normale Arbeit (sowohl außer Haus als auch tägliche Aufgaben im Haus)	(keine Beeinträchtigung)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(sehr starke Beeinträchtigung)
• Beziehungen zu anderen Menschen	(keine Beeinträchtigung)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(sehr starke Beeinträchtigung)
• Lebensfreude	(keine Beeinträchtigung)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(sehr starke Beeinträchtigung)

Kreisen Sie bitte die Zahl ein, die beschreibt, wie sehr Sie die folgenden Beschwerden in der VERGANGENEN WOCHE beeinträchtigt haben:													
Schnell 'voll' werden, wenn man isst (Frühes Sättigungsgefühl)	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Bauchschmerzen	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Bauchbeschwerden	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Trägheit	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Kopfschmerzen	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Konzentrationschwierigkeiten im Vergleich zu früher (vor der MPN Diagnose)	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)

Kreisen Sie bitte die Zahl ein, die beschreibt, wie sehr Sie die folgenden Beschwerden in der VERGANGENEN WOCHE beeinträchtigt haben:													
Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Benommenheit	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Taubheitsgefühl/Kribbeln an Händen und Füßen	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Schlafprobleme, Ein - Durchschlafschwierigkeiten	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Depression oder trübe Stimmung	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Schwierigkeiten im Sexualbereich: Mangelndes Interesse oder Funktionsstörungen	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Husten	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Nächtliches Schwitzen	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Juckreiz (Pruritus)	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Knochenschmerzen (diffuser Art, nicht Gelenk- oder Arthritis-Schmerzen)	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Fieber (>37,8°C)	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Unbeabsichtigter Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)
Wie empfinden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität?	(nicht vorhanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(schlimmste vorstellbare Beschwerden)

12.3 FACT-BMT Scoring Guidelines

FACT-BMT Scoring Guidelines (Version 4) – Page 1

- Instructions:**
1. Record answers in "item response" column. If missing, mark with an X
 2. Perform reversals as indicated, and sum individual items to obtain a score.
 3. Multiply the sum of the item scores by the number of items in the subscale, then divide by the number of items answered. This produces the subscale score.
 4. Add subscale scores to derive total scores (TOI, FACT-G & FACT-BMT).
 5. **The higher the score, the better the QOL.**

<u>Subscale</u>	<u>Item Code</u>	<u>Reverse item?</u>	<u>Item response</u>	<u>Item Score</u>
PHYSICAL WELL-BEING (PWB) Score range: 0-28	GP1	4	- _____	= _____
	GP2	4	- _____	= _____
	GP3	4	- _____	= _____
	GP4	4	- _____	= _____
	GP5	4	- _____	= _____
	GP6	4	- _____	= _____
	GP7	4	- _____	= _____

Sum individual item scores: _____

Multiply by 7: _____

_____ = PWB subscale score

Divide by number of items answered:

SOCIAL/FAMILY WELL-BEING (SWB) Score range: 0-28	GS1	0	+ _____	= _____
	GS2	0	+ _____	= _____
	GS3	0	+ _____	= _____
	GS4	0	+ _____	= _____
	GS5	0	+ _____	= _____
	GS6	0	+ _____	= _____
	GS7	0	+ _____	= _____

Sum individual item scores: _____

Multiply by 7: _____

Divide by number of items answered _____ _____ = SWB subscale score

EMOTIONAL WELL-BEING (EWB) Score range: 0-24	GE1	4	- _____	= _____
	GE2	0	+ _____	= _____
	GE3	4	- _____	= _____
	GE4	4	- _____	= _____
	GE5	4	- _____	= _____
	GE6	4	- _____	= _____

Sum individual item scores: _____

Multiply by 6: _____

Divide by number of items answered: _____ _____ = EWB subscale score

FUNCTIONAL WELL-BEING (FWB) Score range: 0-28	GF1	0	+ _____	= _____
	GF2	0	+ _____	= _____
	GF3	0	+ _____	= _____
	GF4	0	+ _____	= _____
	GF5	0	+ _____	= _____
	GF6	0	+ _____	= _____
	GF7	0	+ _____	= _____

Sum individual item scores: _____
 Multiply by 7: _____
 Divide by number of items answered: _____ = **FWB subscale score**

FACT-BMT Scoring Guidelines (Version 4) – Page 2

<u>Subscale</u>	<u>Item Code</u>	<u>Reverse item?</u>	<u>Item response</u>	<u>Item Score</u>
BONE MARROW TRANSPLANT SUBSCALE * (BMTS)	BMT1	4 -	_____	= _____
	BMT2	4 -	_____	= _____
	BMT3	4 -	_____	= _____
	BMT4	4 -	_____	= _____
	C6	0 +	_____	= _____
	C7	0 +	_____	= _____
	BMT5	0 +	_____	= _____
	BMT6	4 -	_____	= _____
	BL4	0 +	_____	= _____
Score range: 0-40	* BMT7	NOT CURRENTLY SCORED		
	BMT8	0 +	_____	= _____
	* BMT9	NOT CURRENTLY SCORED		

Sum individual item scores: _____
 Multiply by 10 : _____
 Divide by number of items answered: _____ = **BMT Subscale score***

To derive a FACT-BMT Trial Outcome Index (TOI):
 Score range: 0-96

$$\frac{\text{_____}}{\text{(PWB score)}} + \frac{\text{_____}}{\text{(FWB score)}} + \frac{\text{_____}}{\text{(BMTS score)}} = \text{_____} = \text{FACT-BMT TOI}$$

To Derive a FACT-G total score:
 Score range: 0-108

$$\frac{\text{_____}}{\text{(PWB score)}} + \frac{\text{_____}}{\text{(SWB score)}} + \frac{\text{_____}}{\text{(EWB score)}} + \frac{\text{_____}}{\text{(FWB score)}} = \text{_____} = \text{FACT-G Total score}$$

To Derive a FACT-BMT total score:
 Score range: 0-148

$$\frac{\text{_____}}{\text{(PWB score)}} + \frac{\text{_____}}{\text{(SWB score)}} + \frac{\text{_____}}{\text{(EWB score)}} + \frac{\text{_____}}{\text{(FWB score)}} + \frac{\text{_____}}{\text{(BMTS score)}} = \text{_____} = \text{FACT-BMT Total score}$$

* As reported in the development and validation manuscript for the BMT subscale, items #44 and #46 (Version 3) or BMT7 and BMT9 (Version 4) have been set aside from the original 12-item version since they were not highly correlated with the remaining 10 items. Nevertheless, these items may prove to be relevant. We recommend that these two items continue to be administered, that they not be included in the FACT-BMT scoring, and that they be viewed as single items.

Items #47-57 (Version 3) or BMT10, Br1, BMT11-14, B1, and BMT15-18 (Version 4) are also not currently included in the scoring. They were added following a re-evaluation of the original scale. They were developed by an expert focus group of oncology/BMT specialists (MDs, RNs, and Ph.D.s) in an effort to create a more comprehensive QOL assessment of BMT concerns to accommodate the changing nature of BMT treatment and advances in this field. We are recommending that all items be administered, even though current scoring for this subscale is limited to 10 items. We expect a psychometric evaluation of the longer version soon.

**For guidelines on handling missing data and scoring options, please refer to the Administration and Scoring Guidelines in the manual or on-line at www.facit.org.

12.4 Ethikvotum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg

1155384088

26. Juni 2014



ETHIK-KOMMISSION DER
ÄRZTEKAMMER
HAMBURG
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Ärztekammer Hamburg · Postfach 76 01 09 · 22051 Hamburg

Herrn
Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger
Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Deutschland

→ M. H.
Dr. Heubly
24.06.2014

**Bearb.-Nr.: PV4710 (Bitte stets angeben!)
Studientitel: Beobachtungsstudie der Lebensqualität und symptomatisches Ansprechen der Patienten mit Myelofibrose nach allogener Stammzelltransplantation**

Sehr geehrter Herr Kollege Kröger,

über Ihr oben bezeichnetes, zur Primärberatung vorgelegtes Projekt hat die Ethik-Kommission in ihrer Sitzung am 17.06.2014 ausführlich beraten.

Das Vorhaben entspricht den ethischen und fachrechtlichen Anforderungen. Die Ethik-Kommission stimmt dem Vorhaben zu.

Die Kommission weist darauf hin, dass die Verantwortung des Versuchsleiters für das Forschungsvorhaben und seine Durchführung durch das obige Votum der Kommission nicht berührt wird.

Für den Fall der Durchführung der Studie in Zentren anderer Kammerbereiche geht die Kommission von der Einbindung der lokal zuständigen Ethik-Kommission aus.

Die Ethik-Kommission bittet um Unterrichtung über alle schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden, in Verbindung mit Ihrer Stellungnahme.

Die Kommission geht davon aus, dass die personenbezogenen Daten der Probanden / Patienten den datenschutzrechtlichen Vorschriften entsprechend behandelt werden.

Zudem erlaubt sich die Kommission die unten folgenden Hinweise und empfiehlt eine entsprechende Überarbeitung der Dokumente. Ggf. im Nachgang vorgelegte, revidierte Unterlagen werden nicht erneut geprüft, da die Beratung der Kommission mit diesem Schreiben beendet ist.

- Es ist zu prüfen, ob im Sinne des § 3 Abs. 6a des Bundesdatenschutzgesetzes die Verwendung des Geburtsjahres auf den Fragebögen zwingend erforderlich ist.2

Bankverbindung:
Deutsche Apoth. u. Ärztebank, BLZ 300 606 01, Konto-Nr. 000 1346 113
BIC: DAATDE33, IBAN: DE71 2006 0601 0001 3461 13

Weidestraße 122 b · 22083 Hamburg
Telefon 040/20 22 99-240 · Fax 040/20 22 99-410
ethik@aekhh.de · www.aerztekammer-hamburg.de

Die Patienteninformation sollte in folgenden Punkten überarbeitet werden:

1. Die Angaben zur Veröffentlichung der Daten – Seite 4 *pseudonymisiert* und Seite 5 *anonymisiert* – sollten harmonisiert werden.
2. Die Weitergabe der Daten ins In- und Ausland (auch an die Mayo Clinic?) erfolgt ausschließlich nicht namentlich. Es wird für den Patienten nicht deutlich ob dies in *anonymer oder pseudonymer Form* erfolgt.

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr nach Abschluss des Projektes unaufgefordert ein Abschluss-Bericht übersandt wird (unter Angabe der Bearb.-Nr.), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Mit verbindlicher Empfehlung
Im Auftrage der Kommission:



Prof. Dr. med. R. Stahl
- Vorsitzender -

P.S. Die Ethik-Kommission arbeitet auf der Grundlage deutschen Rechts und Berufsrechts sowie in Anlehnung an die ICH-GCP.

13 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. Nicolaus Kröger, Direktor der Klinik für Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, für die Überlassung dieses interessanten Promotionsthemas, die Begutachtung der Dissertation und für die immer gute und kontinuierliche Unterstützung. Ich möchte mich ausdrücklich für die freundliche und kompetente Zusammenarbeit und Hilfestellung bedanken, auf die ich stets während meiner gesamten Promotionszeit zählen konnte.

An dieser Stelle möchte ich auch den Mitarbeitern der interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf danken. Ich möchte mich insbesondere bei Frau Petra Schmidt und Frau Birgit Ramme für ihre stetige und freundliche Hilfsbereitschaft bedanken.

Ebenfalls gilt mein Dank Herrn Dr. Hans O. Pinnschmidt aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf, für die immer wieder kompetente Unterstützung und Hilfe bei der Durchführung und Auswertung der statistischen Analyse.

Ganz besonders möchte ich meiner geliebten Familie danken, die mich während meines gesamten Studiums und insbesondere während des Schreibens meiner Promotion immer unterstützt hat und mir mit guten Ratschlägen und Motivation zur Seite gestanden ist. Ich bin dankbar dafür, dass Sie immer an mich glauben.

Insbesondere möchte ich meinem Vater danken, ohne seine kontinuierliche Ermutigung nicht aufzugeben und die zahlreichen Korrekturen, wäre ich nie so weit gekommen.

Und nicht zuletzt möchte ich von ganzem Herzen Julian danken, der mir mit viel Liebe, Geduld und seinem Rückhalt insbesondere die letzten Monate erleichtert hat.

14 Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich ausdrücklich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, und andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

