

Aus der Medizinischen Universitätsklinik  
und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin II  
(Schwerpunkt: Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie,  
Rheumatologie und Pulmologie)

**Klinische Bedeutung von  
Geschmacks- und Geruchsstörungen nach  
myeloablativer oder dosisreduzierter Chemotherapie mit  
Stammzelltransplantation**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Weidmann, Jens Christoph**

**2018**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. F. Mayer

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. U. Holzer

Tag der Disputation: 21.11.2018

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	5
1.1 Stammzelltransplantation.....	5
1.2 Hochdosischemotherapie und Konditionierung.....	9
1.3 Nebenwirkungen und Komplikationen .....	10
1.3.1 Chemotherapie-induzierte Toxizitäten.....	11
1.3.2 PBSCT-assoziierte Komplikationen.....	12
1.4 Geschmacks- und Geruchssinnesveränderungen: aktueller Kenntnisstand .....	13
2. Material und Methoden.....	17
2.1 Patienten.....	18
2.2 Datenerfassung .....	19
2.3 Statistik .....	20
3. Ergebnisse .....	21
3.1 Zusammensetzung der Studienkohorte .....	21
3.2 Häufigkeit und Intensität von Geschmacks- und Geruchsveränderungen nach HD-Chemotherapie bzw. Konditionierung.....	22
3.3 Qualität der Geschmacks- und Geruchsveränderungen.....	26
3.4 Univariate Analyse zwischen Geschmacks-/ Geruchsveränderungen und möglichen Einflussfaktoren .....	27
3.5 Gewichtsverlust als Therapiefolge .....	46
3.6 Remission von Geschmacksveränderungen.....	52
4. Diskussion.....	54
5. Zusammenfassung.....	62
6. Literaturverzeichnis .....	65
7. Anhang.....	67
8. Erklärungen zum Eigenanteil .....	73
9. Danksagung .....	74

## Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMPN	Chronische myeloproliferative Neoplasien
CMV	Cytomegalievirus
CR	Complete remission (=komplette Remission)
CSA	Cyclosporin A
CTC(AE)	Common Toxicity Criteria of Adverse Events (=allgemeine Toxizitätskriterien)
ED	Erstdiagnose
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (=Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor)
GVHD	Graft-versus-Host-Disease (=Graft-versus-Host-Reaktion)
GVL	Graft-versus-leucemia
HD	Hochdosis
MA	Myeloablativ
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MM	Multiples Myelom
MMF	Mycophenolatmofetil
MPS	Myeloproliferatives Syndrom (entspricht CMPN)
N/A	not available (=nicht vorhanden)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NRS	Numerische Rating-Skala
PBSCT	Peripheral blood stem cell transplantation (=Blutstammzelltransplantation)
• alloPBSCT	Allogeneic PBSCT (=allogene Blutstammzelltransplantation)
• autoPBSCT	Autologous PBSCT (=autologe Blutstammzelltransplantation)
PD	Progressive disease (=progrediente Erkrankung)
PR	Partial remission (=partielle Remission)
RIC	Reduced intensity conditioning (=Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierungsintensität)
SC	Smell changes (=Geruchssinnesveränderungen)
TBI	Total body irradiation (=Ganzkörperbestrahlung)
TC	Taste changes (=Geschmackssinnesveränderungen)
TPE	Totale parenterale Ernährung
TSC	Taste and smell changes (Geschmacks- und Geruchssinnesveränderungen)

## 1. Einleitung

Bei einer Vielzahl hämatologischer und onkologischer Erkrankungen stellt die Behandlung mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (Peripheral Blood Stem Cell Transplantation = PBSCT) eine aussichtsreiche und potentiell kurative Therapieoption dar. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation umgeht die dosislimitierende Toxizität einer intensivierten Chemo- und bzw. oder Strahlentherapie, indem eigene oder fremde Stammzellen übertragen werden, wenn die Chemotherapie bereits weitgehend ausgeschieden oder inaktiviert ist. Die als Konditionierung bezeichnete Chemo- und/oder Strahlentherapie bringt viele unerwünschte Nebenwirkungen mit sich. Neben bekannten Nebenwirkungen wie z. B. Alopezie, Myelotoxizität oder Übelkeit berichtet eine Vielzahl von Patienten auch über Veränderungen der Geschmacks- und Geruchswahrnehmung. Dieses Phänomen kann sich zu den übrigen Nebenwirkungen hinzuaddieren und neben einer Verstärkung der Mangelernährung auch zu einer reduzierten Lebensqualität führen. Bisher beschränken sich die Daten zu Geschmacks- und Geruchssinnesveränderungen (Taste and Smell Changes = TSC) auf wenige Studien. Aufgrund dieser unzureichenden Datenlage erschien es somit wichtig, eine gezielte Studie durchzuführen, welche neben der Inzidenz auch Zusammenhänge mit Behandlungsregimen, Nebenwirkungen und Folgen der Therapie sowie mit charakteristischen Eigenschaften des Patienten liefern kann.

### *1.1 Stammzelltransplantation*

---

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation lässt sich in „autolog“ (Retransfusion eigener Stammzellen = autoPBSCT) und „allogen“ (Transplantation fremder Spenderstammzellen = alloPBSCT) unterteilen. Bei der autologen Stammzelltransplantation werden dem Patienten wenige Wochen vor der Einleitung der Hochdosis(=HD)-Chemotherapie mittels einer Leukapherese CD34-positive Zellen entnommen (in der Regel nach einer sog.

Mobilisierungstherapie). Vor der Leukapherese wird ein Wachstumsfaktor (in der Regel G-CSF oder GM-CSF) verabreicht, welcher die Mobilisation der Stammzellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut unterstützt. Eine Alternative stellt die Sammlung von Stammzellen durch Knochenmarkaspiration dar. Die gesammelten Stammzellen werden bis zum Zeitpunkt der Transplantation in einer Dimethylsulfoxid-haltigen Lösung (DMSO) eingefroren und können in flüssigem Stickstoff ohne wesentliches Risiko von Schäden langfristig aufbewahrt werden. Die Retransfusion der Stammzellen erfolgt mit einer Therapiepause von wenigen Tagen nach Abschluss der HD-Chemotherapie über einen zentralen Venenzugang. Die zusätzliche Gabe von G-CSF nach der autoPBSCT kann die Phase bis zur Regeneration der Leukozytenwerte nach dem Anwachsen der Stammzellen im Knochenmark verkürzen und damit das Risiko von Nebenwirkungen mindern. Das zugrundeliegende Prinzip der autoPBSCT stellt die Umgehung der durch die Chemotherapie verursachten dosislimitierenden Hämatotoxizität dar. Hämatopoetische Stammzellen werden dem Patienten entnommen, bevor die intensive Chemotherapie eine Schädigung der Zellen verursachen kann. Die Retransfusion findet statt, nachdem die Chemotherapie ihre unmittelbare Wirkung im Körper verloren hat. Da sich so die Aplasiephase auf wenige Tage verkürzt, kann dem Patienten eine wesentlich höhere Chemotherapiedosierung zugemutet werden. Indikationen für eine HD-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation finden sich in verschiedenen Hämoblastosen: bei Patienten mit Multiplem Myelom ist eine autoPBSCT anzustreben, sofern das Alter unter 70 Jahren liegt und die Organfunktionen nicht zu stark beeinträchtigt sind<sup>1</sup>. Bei der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) kann die autoPBSCT Bestandteil der Erstlinientherapie sein (Therapie des Mantelzelllymphoms, sofern die Patienten unter 65 Jahre alt sind und einen ausreichend guten Allgemeinzustand haben<sup>2</sup>), in der Regel kommt die Behandlung mit HD-Chemotherapie und Stammzelltransplantation aber bei Rezidiven der Lymphome in Betracht (insbesondere beim diffus-großzelligen B-NHL<sup>3</sup>). Auch bei der Therapie von Hodgkin-Lymphomen ist erst eine Rezidivsituation eine mögliche Indikation zur autoPBSCT<sup>4</sup>. Bei Lymphomen

wird die HD-Chemotherapie mit autoPBSCT in der Regel in kurativer Intention durchgeführt, beim Multiplen Myelom ist das Ziel eine möglichst langanhaltende Remission und damit eine Lebenszeitverlängerung. Bei den akuten Leukämien spielt die autoPBSCT nur eine sehr untergeordnete Rolle: bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) kommt eine autologe Transplantation als alternative Option zu hochdosiertem Cytarabin bei günstigem oder intermediärem zytogenetischem Risikoprofil als Postremissionschemotherapie in Frage. Bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) wird die autoPBSCT sehr selten durchgeführt, wenn z.B. kein allogener Stammzellspender gefunden wird oder keine alternative Salvagetherapie zur Verfügung steht. Zur Behandlung der Primären Myelofibrose (PMF) wird die autoPBSCT nur im Rahmen von Studien durchgeführt.

Im Bereich der soliden Tumoren wird einzig bei Keimzelltumoren der Stellenwert einer HD-Chemotherapie mit autoPBSCT (in kurativer Intention) diskutiert und in ausgewählten Zentren durchgeführt<sup>5</sup>.

Die allogene Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (alloPBSCT) kann von einem HLA-(humanes-Leukozyten-Antigen-) identen Familien- oder Fremdspender erfolgen. Falls kein HLA-identer Spender verfügbar ist kann auch eine HLA-haploidente Familienspende erfolgen, welche jedoch trotz weitreichender Verbesserungen in den letzten Jahren mit einem erhöhten Risiko der Transplantatabstoßung und Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD) verknüpft ist. Vor der alloPBSCT wird eine Konditionierungstherapie durchgeführt, welche wie bei der autoPBSCT die Applikation einer HD-Chemotherapie mit oder ohne zusätzliche Ganzkörperradiatio beinhaltet.

In der Behandlung der akuten Leukämien nach der ersten kompletten Remission (CR) stellt die alloPBSCT einen möglichen Bestandteil der weiteren Therapie dar. Bei der AML besteht eine Indikation für Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik<sup>6</sup>, bei der ALL wird die alloPBSCT meist bei Patienten in der Hoch- und Höchststrisikogruppe durchgeführt<sup>7</sup>. Im Rahmen der chronisch myeloproliferativen Neoplasien (CMPN) kann die alloPBSCT bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) eine Option nach Therapieversagen

mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) darstellen, bei der Primären Myelofibrose sollte die Möglichkeit einer alloPBSCT v.a. bei jungen Patienten geprüft werden. Die Indikation für eine Transplantation bei myelodysplastischen Syndromen (MDS) gestaltet sich individuell, es werden aber auch ältere Patienten in kurativer Intention behandelt. Auch das Multiple Myelom ist einzig durch eine alloPBSCT potentiell kurabel. Analog einer europäischen Konsensuskonferenz kommen Patienten in Frage, welche nach autologer Transplantation ein frühes Rezidiv entwickelt haben, auf die Salvagetherapie gut ansprechen und körperlich (Alter, Komorbiditäten) für eine Konditionierung geeignet sind<sup>8</sup>. Patienten mit diffus-großzelligem B-NHL können einer alloPBSCT zugeführt werden, wenn sich das Lymphom auf die Standard-Chemotherapie refraktär darstellt oder wenn ein frühes Rezidiv auftritt (<1 Jahr nach Erstdiagnose)<sup>9</sup>. Für die Behandlung anderer Lymphomsubtypen sowie des Hodgkin-Lymphoms oder der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) stellt die alloPBSCT lediglich eine Option nach Versagen vorangegangener Therapieschemata dar. Für weitere Erkrankungen (Sichelzellanämie, Thalassämie, akute Promyelozyten-Leukämie, u.a.) kann die alloPBSCT als individuelles Therapiekonzept in Einzelfällen in Erwägung gezogen werden. Die allogene Stammzelltransplantation wird in der Regel in kurativer Intention durchgeführt. Die Wirksamkeit der Therapie auf die malignen Zellen des Stammzellempfängers ist jedoch nicht allein auf die Chemotherapie innerhalb der Konditionierung zurück zu führen, sondern auch auf die im Transplantat enthaltenen T-Zellen des Spenders. Diese richten sich gegen die Körperzellen des Empfängers und damit zu einem Teil auch gegen die Leukämie- oder Tumorzellen (sog. Graft-versus-leucemia-Effekt = GVL). Das Rezidivrisiko konnte durch diesen Effekt gesenkt werden und neben myeloablativen Therapieprotokollen etablierten sich dosisreduzierte Schemata mit geringerer Toxizität.



## *1.2 Hochdosischemotherapie und Konditionierung*

---

Die einer PBSCT vorausgehende Chemotherapie bzw. Konditionierung ist meist eine Zusammenstellung verschiedener Substanzen, welche eine unterschiedlich starke Stammzelltoxizität und Immunsuppression aufweisen. Verwendete Wirkstoffe sind u. a. Cyclophosphamid, Busulfan, Fludarabin, Melphalan, Cytarabin, Carmustin (BCNU), Etoposid und Antithymoglobulin (ATG). Eine Ganzkörperirradiation (TBI = Total body irradiation) in unterschiedlicher Intensität kann mit der medikamentösen Therapie kombiniert werden. Die Ziele einer Konditionierung sind die Myeloablation (Schaffung eines Raums für die Ansiedlung der Stammzellen), im allogenen Setting die Immunsuppression (Verhinderung einer Abstoßung des Transplantats) und die Eradikation (Ausschaltung der Grunderkrankung). Je nach Entität und Art der Stammzelltransplantation (autolog versus allogene) haben sich verschiedene Hochdosisregime etabliert. So wird im Rahmen einer autoPBSCT beispielsweise hochdosiertes Melphalan beim Multiplen Myelom und das BEAM-Protokoll (BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan) bevorzugt bei Lymphomen eingesetzt.

Vor allem in Bezug auf die allogene Stammzelltransplantation war das Alter der Patienten lange Zeit ein limitierender Faktor. Höheres Alter ging mit einer höheren Mortalitätsrate bedingt durch die Nebenwirkungen der Konditionierung einher, so dass die alloPBSCT lange Zeit nur bei jüngeren Patienten (Alter bis 55-60 Jahre) durchgeführt wurde. Dies verhinderte jedoch den Einsatz der Therapie bei der Mehrheit der Patienten, da das mittlere Erkrankungsrisiko bei dem Großteil der Hämoblastosen bei über 60 Jahren liegt. Um die allogene Stammzelltransplantation auch älteren Patienten und solchen Patienten in schlechtem Allgemeinzustand zu ermöglichen, wurden dosisreduzierte Formen der Konditionierung entwickelt, welche weniger Toxizität mit sich bringen und die Knochenmarkszellen nicht vollständig zerstören, durch den GVL-Effekt aber dennoch eine Heilung erzielen können. Die Therapieregime lassen sich somit in „myeloablative conditioning (MAC)“ und „reduced intensity conditioning (RIC)“ unterteilen. Exemplarisch werden einige Konditionierungsregime in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Konditionierungsregime MAC/RIC**

<b><u>MAC</u></b>	<b><u>RIC</u></b>
BU (16mg/kgKG) + CY (120mg/kgKG)	FLU (180mg/m <sup>2</sup> KOF) + BU (8mg/kgKG)
TBI (12Gy) + CY (240mg/kgKG)	FLU (120mg/ m <sup>2</sup> KOF) + ARAC (8000mg/ m <sup>2</sup> KOF) + Amsacrin (400mg/ m <sup>2</sup> KOF) TBI (4Gy) + CY (120mg/kgKG)
TBI (12Gy) + VP (60mg/kgKG)	TBI (2Gy) + FLU (120mg/ m <sup>2</sup> KOF)

(Abk: BU=Busulfan, CY=Cyclophosphamid, VP=Etoposid, FLU=Fludarabin, ARAC=Cytarabin)

TBI/VP kann z.B. als Therapieschema bei Patienten mit ALL und passendem Familienspender dienen, das FLAMSA-Protokoll wird häufig zur Behandlung der AML herangezogen, sofern ein passender Fremdspender verfügbar ist.

### *1.3 Nebenwirkungen und Komplikationen*

Nebenwirkungen und Komplikationen einer PBSCT ergeben sich zum einen durch die Nebenwirkungen der vorangeschalteten HD-Chemotherapie bzw. Konditionierungstherapie, zum anderen durch die Knochenmarkaplasie, einer bewusst in Kauf genommenen Wirkung der Therapie, als auch durch die Übertragung der Stammzellen an sich, da hierdurch eine GVHD induziert werden kann. Auch eine Reaktivierung von bis dahin ruhenden Virusinfektionen und eine Transplantatabstoßung sind möglich. Im Allgemeinen lassen sich die Komplikationen in chemotherapieinduzierte Toxizitäten und Nebenwirkungen durch die Übertragung der fremden Blutstammzellen im Rahmen einer alloPBSCT unterteilen.

### 1.3.1 Chemotherapie-induzierte Toxizitäten

Aufgrund der großen Anzahl verfügbarer antineoplastischer Substanzen sind auch die Nebenwirkungen sehr heterogen.

Die negativen Effekte auf den Gastrointestinaltrakt umfassen im Wesentlichen Mukositis, Übelkeit (Nausea), Erbrechen (Emesis), Diarrhoe und Appetitlosigkeit (Anorexie). Da diese Symptome für den Patienten sehr belastend sind, ist die antiemetische Supportivtherapie essentieller Bestandteil jeder chemotherapeutischen Behandlung. Gerade Nausea und Emesis können durch die Kombination unterschiedlicher, prophylaktisch wirksamer Substanzgruppen heutzutage gut behandelt oder zumindest stark reduziert werden.

Die Therapie der Mukositis beschränkt sich auf den Einsatz von Desinfektionsmitteln und antientzündlichen Mundspüllösungen sowie im fortgeschrittenen Stadium auf die Gabe teils hochdosierter Analgetika. Da es dennoch zu stark eingeschränkter Nahrungsaufnahme kommen kann, muss oftmals eine totale parenterale Ernährung (TPE) zur suffizienten Versorgung des Patienten mit Nährstoffen und Vitaminen angeordnet werden. Diese wirkt auch der Tumor- und Therapie-bedingten Anorexie und Kachexie entgegen. Auch bei der Diarrhoe eignet sich nach Ausschluss einer infektiösen Genese eine symptomorientierte Behandlung beispielsweise mit Loperamid in Verbindung mit einer vermehrten Flüssigkeitszufuhr.

Die Myelosuppression stellt neben der gewünschten Wirkung auch die schwerwiegendste Nebenwirkung einer HD-Chemotherapie bzw. Konditionierungstherapie dar, da sie ausnahmslos bei allen Patienten auftritt und zu teilweise schweren Komplikationen wie Blutungen oder febriler Neutropenie führen kann. Zur Behandlung von Anämie und Thrombozytopenie müssen in der Regel mehrfach Fremdbluttransfusionen erfolgen.

Weitere seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen einer hochdosierten Chemotherapie oder Konditionierung sind die Veno-Occlusive-Disease (VOD) der Leber, kritische Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz und Pneumonitis. Hinzu kommt die Möglichkeit allergischer Reaktionen auf die unterschiedlichen Substanzen. Mit Fatigue wird bei onkologischen oder

hämatologischen Patienten eine besonders ausgeprägte Form von Müdigkeit und Erschöpfung bezeichnet, die ihre Ursachen nicht nur in der intensiven Therapie findet, sondern auch durch Grunderkrankung, Bewegungs- und Schlafmangel sowie soziale Faktoren begünstigt werden kann.

Zum Grading, also zur systematischen Klassifikation von therapieassoziierten Nebenwirkungen nach dem jeweiligen Schweregrad können die sog. „Common Toxicity Criteria“ herangezogen werden<sup>10</sup>.

### 1.3.2 PBSCT-assoziierte Komplikationen

Nach der erfolgten PBSCT sind verschiedene Komplikationen möglich, die je nach Art der Transplantation (autolog versus allogene, Qualität des Transplantats, HLA-Kompatibilität bei allogener Transplantation, u. a.) unterschiedlich häufig auftreten können. Die GVHD, die primär nach alloPBSCT auftritt, hat hierbei den höchsten Stellenwert. In Einzelfällen kann sie zwar auch bei einer autoPBSCT oder bei der Transplantation von Stammzellen eineiiger Zwillingsgeschwister auftreten, ist dort aber lediglich Ausdruck einer unkontrollierten Zytokinfreisetzung und in der Regel selbstlimitierend. Grundsätzlich wird zwischen der akuten GVHD, welche per Definition in den ersten 100 Tagen nach der Stammzellretransfusion auftritt und sich ausschließlich an Haut (klinisches Symptom: Exanthem), Darm (klinisches Symptom: Diarrhoe) und Leber (klinisches Symptom: Anstieg von Bilirubin und Transaminasen) manifestiert, und der chronischen GVHD jenseits des 100. Tages unterschieden. Letztere zeichnet sich durch die Beteiligung auch anderer Organsysteme aus (chronisch-entzündliche Prozesse der Haut und Schleimhaut, des Gastrointestinaltrakts, der Leber, der Atemwege und Lunge, der Vagina, des muskuloskelettalen Systems und/oder des Nervensystems). Eine GVHD tritt auf, wenn die im Transplantat verbliebenen T-Zellen des Spenders die HLA-Moleküle des Patienten als fremd erkennen und gegen die entsprechenden Zellen und Gewebe des Patienten reagieren. Zur Therapie der GVHD ist eine Anpassung der immunsuppressiven Medikation erforderlich.

Eine weitere Komplikation der PBSCT ist das Transplantatversagen, welche vor allem bei der alloPBSCT eine bedeutende Rolle spielt. Hier kommt sie bei ca. 2% der HLA-identen und 20-30% der HLA-differenten Transplantationen vor und wird durch eine Immunreaktion der zytotoxischen T-Lymphozyten des Empfängers verursacht.

Infekte können noch Monate nach der alloPBSCT das Gesamttherapieergebnis und die Prognose des Patienten negativ beeinträchtigen, obwohl die eigentliche Aplasiephase bereits überstanden ist. Die Patienten sind in dieser Phase trotz normalisierter Leukozytenwerte stark anfällig für die Erkrankung an und Reaktivierung von verschiedensten bakteriellen, viralen und parasitären Erregern sowie Mykosen. Insbesondere muss auf die Möglichkeit einer viralen Reaktivierung (v. a. mit Cytomegalie-Viren = CMV) hingewiesen werden, deren Risiko sich anhand des jeweiligen Immunstatus für anti-IgG von Patient und Spender abschätzen lässt. So liegt z.B. das Risiko einer CMV-Reaktivierung bei über 60%, wenn der CMV-Serostatus des Patienten positiv und der des Spenders negativ ist.

Auch Chemotherapie-assoziierte Zweitmalignome müssen prinzipiell als mögliche Komplikation der PBSCT angesehen werden.

#### *1.4 Geschmacks- und Geruchssinnesveränderungen: aktueller Kenntnisstand*

---

Die Auswirkungen der Chemotherapie und ihrer Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt, die Ernährung und das Gewicht wurde bereits von einigen Autoren umfangreich untersucht. So wurde z.B. 1993 von Holmes et al. ein signifikanter Zusammenhang zwischen malignen Tumorerkrankungen (bzw. deren Behandlung) und Mangelernährung aufgezeigt, wobei die Mangelernährung selbst wiederum zu einer schlechteren Prognose, erhöhter Morbidität, verminderter Lebensqualität und Gewichtsverlust führte<sup>11</sup>.

Das Auftreten von Geschmacks- und Geruchssinnesveränderungen (als Kofaktor bei der Entstehung von Mangelernährung) konnte von Bernhardson et

al. signifikant mit soziodemographischen (z.B. Alter, Geschlecht, höherer Bildungsstand) und klinischen Faktoren (z.B. Mammakarzinom, Begleitmedikation) in Verbindung gebracht werden<sup>12</sup>. Von den Patienten wurde ein Zusammenhang zwischen TSC und Anorexie, Übelkeit und weiteren Faktoren beschrieben<sup>13</sup>.

Im Hinblick auf eine Therapie mit HD-Chemotherapie und anschließender PBSCT ist die Datenlage zu TSC deutlich begrenzter. Lenssen et al. konnten 1990 im Journal of the American Dietetic Association eine Studie publizieren, in welcher Daten von 192 allogenen transplantierten Patienten hinsichtlich der Ernährung und damit verbundener Schwierigkeiten retrospektiv ausgewertet wurden. Neben deskriptiven Erkenntnissen über gastrointestinale Nebenwirkungen und Gewichtsverlust zeigte die Studie eine höhere Prävalenz von Mangelernährung nach alloPBSCT und vor allem bei Patienten mit GVHD<sup>14</sup>. Eine Publikation von Mattsson et al. lieferte 1992 deskriptive Ergebnisse von einer Gruppe von 10 Patienten, welche bis ein Jahr nach der Transplantation im Hinblick auf Geschmacksstörungen untersucht worden waren. Verglichen wurden eine Gruppe von 12 gesunden Probanden und eine Gruppe von 10 Patienten, deren alloPBSCT bereits 2-5 Jahre zurücklag. In beiden Vergleichsgruppen war die Geschmackswahrnehmung normal, während bei den Patienten mit nicht lange zurück liegender Transplantation die Empfindung der klassischen 4 gustatorischen Sinneswahrnehmungen süß, salzig, bitter und sauer signifikant herabgesetzt war<sup>15</sup>.

Zehn Jahre später publizierten Iestra et al. Ergebnisse einer prospektiven Studie, in welcher Patienten innerhalb eines Jahres nach SCT zu 5 festgelegten Zeitpunkten einen Fragebogen zu Ernährung, ernährungsbezogener Symptome, Gewicht und physischem Status ausfüllen sollten. Von initial 135 Patienten schlossen 69 die Studie ab. Probleme bei der Nahrungsaufnahme traten häufig auf (bei 66% der Patienten an Tag 50 nach SCT) und waren mit Anorexie, Xerostomie, Geschmacksveränderungen, Übelkeit und Fatigue assoziiert. Die Art der Konditionierung wurde als prognostischer Parameter identifiziert: mehr als 50% der Patienten, welche eine Konditionierung mit TBI

erhalten hatten, konnten ihr Ursprungsgewicht innerhalb eines Jahres nicht wiedererlangen<sup>16</sup>.

Ebenfalls 2002 und mittels Datenerhebung über einen Fragebogen untersuchten Epstein et al. Lebensqualität, Symptome und Funktion des oberen GI-Trakts sowie Geschmacks- und Geruchsveränderungen. Der Zeitraum der Datenerfassung von 50 Patienten lag zwischen Tag 90 und 100 nach alloSCT. Die Lebensqualität war besonders durch Fatigue beeinträchtigt, gekennzeichnet durch Veränderung der physischen, emotionalen, kognitiven und sozialen Verfassung. Die Veränderung des Geschmacks schien auch hier mit Xerostomie assoziiert zu sein, zudem zeigte sich die Differenzierung der Geschmacksrichtungen „sauer“ und „bitter“ erschwert<sup>17</sup>.

Die Veränderung des Gewichts stellt einen messbaren Faktor dar und wird in Bezug auf konventionelle Chemotherapie in einigen Studien vorbeschrieben: in der bereits o.g. Studie von Holmes et al. konnte ein Gewichtsverlust von 10% des Ursprungsgewichts bei 45% des Patientenkollektivs nachgewiesen werden. Bei 25% der Patienten waren es sogar 20% Verlust im Vergleich zum Gewicht vor Beginn der Erkrankung<sup>11</sup>. Die Datenlage für den Gewichtsverlauf von stammzelltransplantierten Patienten dagegen ist sehr spärlich. Häufig wird Gewichtsverlust als Nebenwirkung beschrieben, allerdings ohne das Ausmaß beziffern zu können.

Die bisherigen Studien zu TSC und Gewichtsverlust nach HD-Chemotherapie und Stammzelltransplantation sind insgesamt in Zahl und Umfang recht dürftig, viele Aspekte sind bislang nicht ausreichend untersucht worden. Ziel dieser Studie war es daher aufzuzeigen, mit welcher Häufigkeit und Intensität Geschmacks- und Geruchssinnesveränderungen speziell nach HD-Chemotherapie und Stammzelltransplantation auftreten, wie sich der zeitliche Verlauf der Veränderungen darstellt und welche Risikofaktoren für das Auftreten von TSC identifiziert werden können. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf den Einfluss von Transplantation (allogen oder autolog) und Konditionierung (myeloablativ oder dosisreduziert) gelegt, sowie auf Zusammenhänge mit (akuter oder chronischer) GVHD und begleitender immunsuppressiver Medikation. Des Weiteren wurde der Gewichtsverlust nach

der Therapie deskriptiv beschrieben, ein zeitlicher Verlauf dargelegt und der Einfluss von TSC auf das Gewicht untersucht.

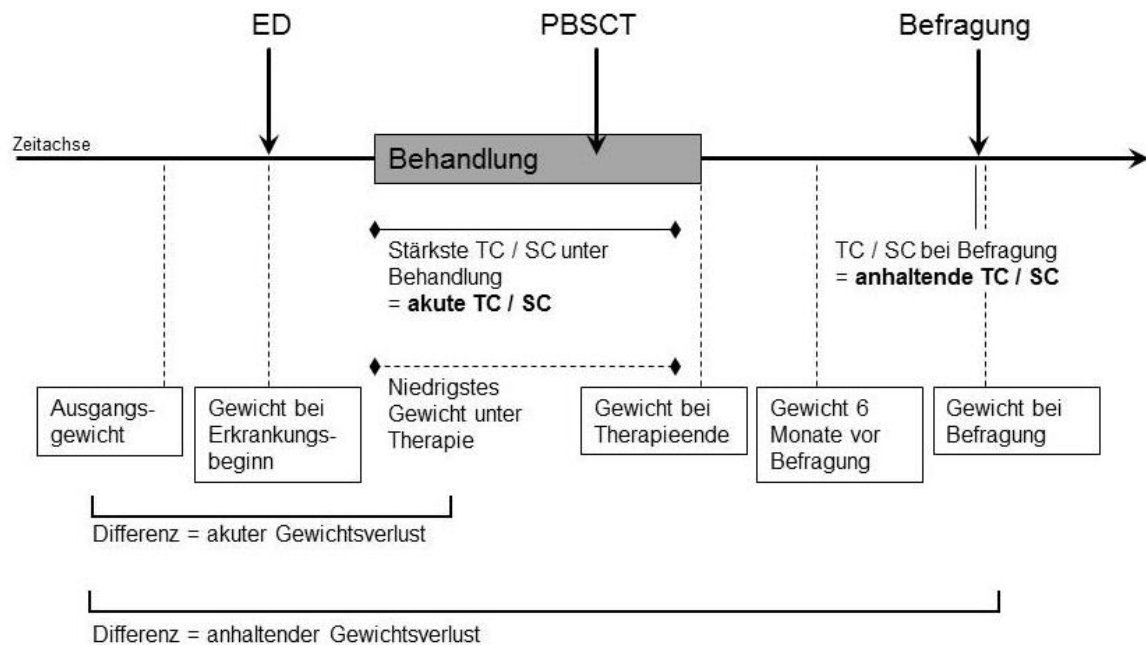


## 2. Material und Methoden

Die Studie wurde als Querschnittsstudie durchgeführt, d.h. die Erhebung der Daten erfolgte einmalig anhand zuvor definierter Parameter unabhängig vom jeweils individuellen Zeitpunkt der Patienten in ihrem Verlauf nach der PBSCT. Zur Datenerfassung diente primär ein Fragebogen (Anlage 1), welcher 61 Fragen beinhaltete. Die Patienten wurden mündlich und schriftlich umfassend über die Art der wissenschaftlichen Untersuchung, über das Widerrufsrecht und die ärztliche Schweigepflicht bzw. den Datenschutz aufgeklärt. Die Teilnahme war freiwillig, der Einschluss erfolgte nach Unterschrift einer Einverständniserklärung. Weitere Daten wurden den Patientenakten entnommen. Das Studienprotokoll wurde nach einem entsprechenden Antrag durch die Ethikkommission der Universität Tübingen bewilligt (Projektnummer 252/2008BO2).

Für die Bewertung von Geschmackssinnesveränderungen (taste changes = TC), Geruchssinnesveränderungen (smell changes = SC) und Gewichtsveränderungen nach HD-Chemotherapie bzw. Stammzelltransplantation haben wir in unserer Arbeit Faktoren miteinbezogen, von denen ein Zusammenhang zu diesen Nebenwirkungen bekannt ist oder erwartet wird. Hierzu gehören neben allgemeinen Angaben wie Alter, Geschlecht und Nahrungsmittelgewohnheiten auch akute oder prolongierte Nebenwirkungen der HD-Chemotherapie bzw. Konditionierung wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Mukositis und Xerostomie. Ein Schwerpunkt wurde jedoch auf Aspekte gelegt, welche in vorangegangenen Studien nicht oder nur unzureichend beleuchtet wurden. So wurden sowohl allogene, als auch autolog transplantierte Patienten in die Studie eingeschlossen und in der Auswertung miteinander verglichen. Die Kohorte mit Patienten nach alloPBSCT konnte wiederum in zwei Gruppen nach unterschiedlicher Konditionierung unterteilt werden (myeloablativ und nicht-myeloablativ). Erfasst wurden auch die Applikation der unterschiedlichen Immunsuppressiva und das Auftreten einer CMV-Reaktivierung und einer akuten oder chronischen GVHD. Die Erfassung der Daten erfolgte nicht zu einem initial festgelegten Zeitpunkt nach PBSCT, sondern retrospektiv und ließ daher die Darstellung eines zeitlichen Verlaufs zu.

So konnten wir zwischen akuten und anhaltenden TSC unterscheiden und Gewichtsveränderungen in einem längeren Zeitintervall darstellen. Einen graphischen Überblick über die zeitliche Relation der wichtigsten Parameter gibt Abbildung 1.



**Abbildung 1: Zeitlicher Zusammenhang von akuten / anhaltenden TC / SC und der Gewichtsparameter**

## 2.1 Patienten

Der Einschluss von Patienten erfolgte in der Ambulanz und in der Tagesklinik der Medizinischen Klinik für Onkologie, Hämatologie, Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie der Universität Tübingen in einem Zeitraum von Juli 2008 bis März 2009. Die Einschlusskriterien waren neben der Volljährigkeit der Erhalt einer autologen oder allogenen PBSCT bei maligner Grunderkrankung unabhängig vom Konditionierungsregime. Die Patienten mussten bereits aus der stationären Behandlung entlassen worden sein, die akuten Toxizitäten der Therapie mussten zum Zeitpunkt der Befragung ausgeheilt sein.

## *2.2 Datenerfassung*

---

Der Fragebogen wurde anonymisiert und getrennt von der Einverständniserklärung ausgewertet. Es wurden soziobiographische und Therapie-assoziierte Faktoren der Patienten erfasst. Neben allgemeinen Informationen wie der Einwilligung, dem Geburts- und aktuellen Datum und dem Geschlecht wurden das Gewicht zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor und nach der Therapie, der sozioökonomische Status, Nahrungsgewohnheiten, Sportaktivitäten, Ruhebedürfnis, Noxen (Nikotin, Alkohol), Nebenwirkungen und Spätfolgen der Therapie, TSC mit Angabe der unterschiedlichen Ausprägung und dem zeitlichen Zusammenhang zur Chemotherapie sowie die aktuell eingenommene Medikation erfragt.

Aus den Patientenakten wurden mittels einer übereinstimmend anonymisierten Liste (Anlage 2) zusätzliche Informationen wie die genaue Diagnose, Erkrankungsstadium bei Transplantation und bei Befragung, Anzahl und Art der Vortherapien, Konditionierungsregime, GVHD-Status, u.a. entnommen.

Zusätzlich wurde das Ausmaß einer Veränderung des Geschmacks- oder Geruchsempfinden in Form einer numerischen Rating-Skala (NRS) erfasst. „0“ wurde als „keine Veränderung“ und „10“ als die „am stärksten mögliche Veränderung“ gewertet.

Die Erfassung der Chemotherapie-assoziierten Toxizitäten wurde an den CTCAE-Kriterien<sup>10</sup> ausgerichtet. Jede Antwortmöglichkeit entsprach dem vergleichbaren CTC-Grad.

Im Patientenkollektiv konnte zwischen der autologen und allogenen Transplantation unterschieden werden, sowie in der Gruppe der allogenen transplantierten Studienteilnehmer zwischen den Konditionierungsregimen „NMA“ (non-myeloablative) = „RIC“ (reduced intensity conditioning) und „MA“ (myeloablative). Diese Einteilung erfolgte anhand der EBMT-Definitionen<sup>18</sup>.

Die Einteilung der akuten GVHD erfolgte analog zum Grading nach Glucksberg<sup>19</sup> bzw. nach dem Consensus Report von Przepiorka<sup>20</sup>. Die Einteilung der chronischen GVHD entsprach dem Grading der sog. Seattle-Arbeit<sup>21</sup> bzw. dem Consensus Workshop 2005 von Filipovich<sup>22</sup>.

Zur Sammlung der Daten wurde eine eigens für diese Studie erstellte Access-Datenbank (Microsoft, Access 2003) verwendet. Des Weiteren wurde ein Kodierplan in Excel (Microsoft, Excel 2003) erstellt.

### *2.3 Statistik*

---

Unter Mithilfe des Instituts für Epidemiologie und angewandte Biometrie (Eberhard-Karls-Universität Tübingen) wurden die Daten deskriptiv und univariat ausgewertet. Hierfür wurde vorrangig das Statistikprogramm JMP (SAS, Version 7.0 und 8.0) verwendet. Zur Berechnung diente darüber hinaus Excel (Microsoft, Excel 2003). Zur Erstellung von Diagrammen wurden neben Excel mit dem Plugin XLSTAT (Addinsoft, XLSTAT 2010) die Programme Word (Microsoft, Word 2003), GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., Version 5.0) und SigmaPlot (Systat Software Inc., Version 11.0) herangezogen.

Bei der Berechnung der univariaten Analysen wurde zur Darstellung der Signifikanz nach entsprechender Kontingenzanalyse der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet.

### **3. Ergebnisse**

#### *3.1 Zusammensetzung der Studienkohorte*

---

Zwischen März 2008 und Februar 2009 wurden insgesamt 291 Patienten gebeten, an der Studie teilzunehmen. Davon willigten 181 Patienten ein und schickten die komplettierten Bögen zurück bzw. gaben diese bei den Durchführenden der Studie ab. Der Rücklauf betrug somit 62%. Das mediane Alter in der Studienkohorte betrug 52 Jahre (range 20-79 Jahre). Es wurden 110 Männer und 71 Frauen eingeschlossen. Die häufigsten Grunderkrankungen waren mit n=72 die akuten Leukämien. Weitere Erkrankungen waren Lymphome (n=29), CMPN (n=32), MDS (n=10) und andere Hämoblastosen (n=38). Einer autologen Transplantation wurden 33 Patienten unterzogen, 61 Patienten wurden allogene nach RIC- und 87 Patienten allogene nach MA-Konditionierung transplantiert. Die Erstdiagnose lag zum Zeitpunkt der Transplantation im Median 228,5 Tagen zurück (range 24 – 6857 Tage). 71 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Transplantation in einer kompletten und 61 in einer partiellen Remission. 38 Patienten befanden sich im Stadium einer „stable disease“ bzw. waren progredient. Bei 11 Patienten konnte kein Remissionsstatus erfasst werden. Die Anzahl der Vortherapien betrug im Median 2 (range 0 – 15).

Der Zeitraum von der Transplantation bis zur Befragung im Rahmen der vorliegenden Arbeit betrug im Median 25 Monate (range 23 Tage – 25 Jahre).

**Tabelle 2: Patientencharakteristika**

	Gesamt (n=181)	Autolog (n=33)	RIC (n=61)	MA (n=87)
<b>Alter (Jr.)</b>	52 (20-79)	57 (26-76)	60 (25-79)	46 (20-70)
<b>Geschlecht</b>				
Männer	110 (61%)	19 (58%)	35 (57%)	56 (64%)
Frauen	71 (39%)	14 (42%)	26 (43%)	31 (36%)
<b>Grunderkrankung</b>				
AML/ALL	72 (40%)	1 (3%)	29 (48%)	42 (48%)
Lymphome	29 (16%)	9 (27%)	12 (20%)	8 (9%)
MDS	10 (6%)	0 (0%)	4 (7%)	6 (7%)
CMPN	32 (18%)	0 (0%)	8 (13%)	24 (28%)
andere	38 (21%)	23 (70%)	8 (13%)	7 (8%)
<b>Remissionsstatus bei PBSCT</b>				
CR	71 (39%)	5 (15%)	23 (38%)	43 (49%)
PR	61 (34%)	22 (67%)	17 (28%)	22 (25%)
SD/PD	38 (21%)	4 (12%)	17 (28%)	17 (20%)
N/A	11 (6%)	2 (6%)	4 (7%)	5 (6%)
<b>Zeit ED – SCT (Tg.)</b>	229 (24-6857)	232 (122-3829)	337 (24-6857)	183 (48-3568)
<b>Zeit SCT – Befragung (Tg.)</b>	757 (23-8894)	1065 (79 – 4644)	442 (23-8894)	1054 (30-7316)
<b>Vortherapien (n)</b>	2 (0-15)	2 (1-7)	2 (0-9)	2 (0-15)

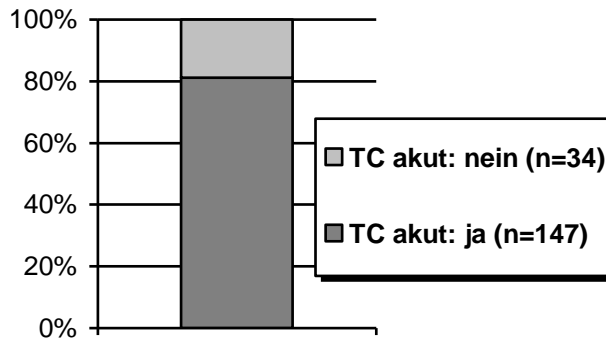
Jr.=Jahre, Tg.=Tage

### *3.2 Häufigkeit und Intensität von Geschmacks- und Geruchsveränderungen nach HD-Chemotherapie bzw. Konditionierung*

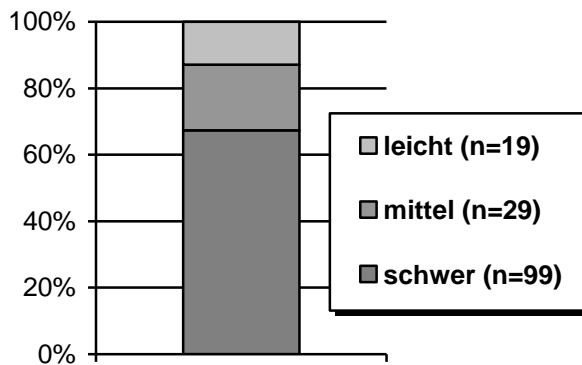
Neben der Inzidenz konnten die TSC auch im Hinblick auf ihr zeitliches Auftreten unterteilt werden. Die Unterscheidung zwischen akuten und anhaltenden Veränderungen erfolgte anhand der Angaben im Fragebogen: TSC zum Zeitpunkt der Datenerhebung (Ausfüllen des Fragebogens) werteten wir als anhaltende Veränderungen, während TSC zum Zeitpunkt der stärksten Ausprägung den akuten Veränderungen zugeordnet wurde. Falls Veränderungen aufgetreten waren, unterteilten wir diese anhand der Rating-

Skala in leichtgradig (NRS 1-3), mittelgradig (NRS 4-7) und schwergradig (NRS 8-10).

Während der Behandlung war es bei 81% (n=147/181) der Patienten zu akuten Geschmackssinnesveränderungen gekommen. Diese wurden zu zwei Dritteln als „schwergradig“ eingestuft (67%, n=99/147):

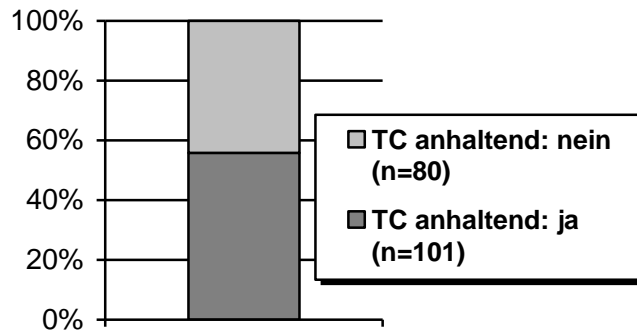


**Abbildung 2: Inzidenz der akuten TC**

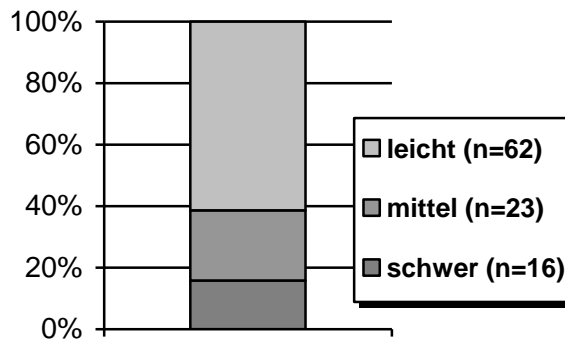


**Abbildung 3: Grading der akuten TC**

Bei 56% (n=101/181) der Patienten waren TC über die akute Phase der Therapie hinaus weiter vorhanden, allerdings zum Zeitpunkt der Befragung mehrheitlich nur noch leichtgradig (61%, n=62/101):

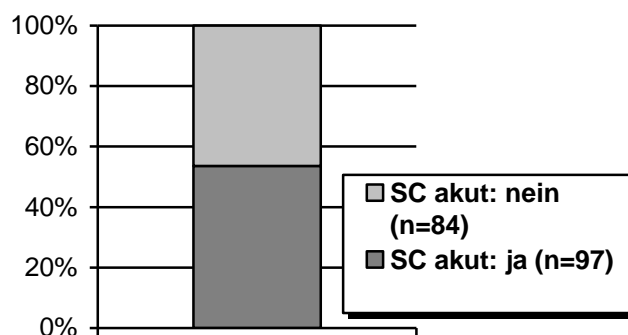


**Abbildung 4: Inzidenz der anhaltenden TC**



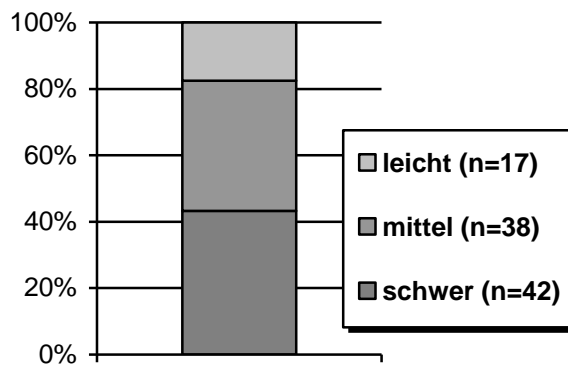
**Abbildung 5: Grading der anhaltenden TC**

Akute Geruchsveränderungen (smell changes=SC) unter der Therapie traten in 54% der Fälle auf (n=97/181):



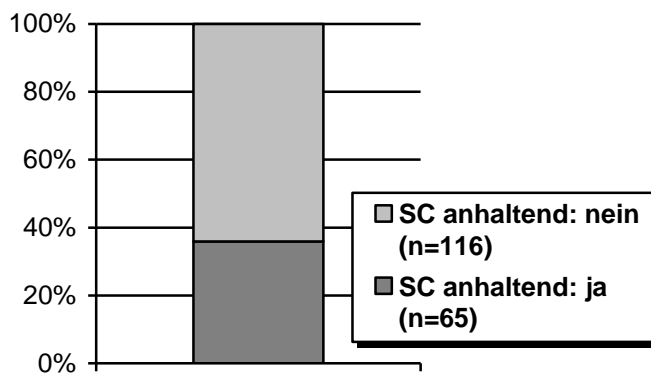
**Abbildung 6: Inzidenz der akuten SC**



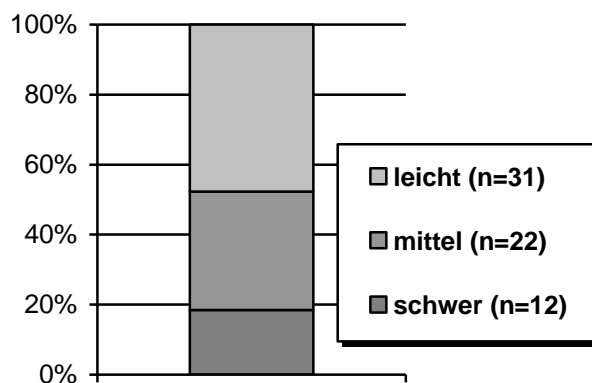


**Abbildung 7: Grading der akuten SC**

Zu anhaltenden SC kam es bei etwa einem Drittel der Patienten (36%, n=65/181):



**Abbildung 8: Inzidenz der anhaltenden SC**



**Abbildung 9: Grading der anhaltenden SC**

TSC wurden auch in ihrer Dynamik beurteilt. So manifestierten sich bei 33% der Patienten (n=42/129) schon am ersten Tag der Therapie Veränderungen der Geschmackswahrnehmung, bei 35% (n=45/129) setzten diese in der Woche nach Beginn der Therapie ein. Bei den restlichen Patienten (n=42/129) begannen die Veränderungen erst in der zweiten Woche nach Therapiestart oder später. Ein Teil der Patienten (12%, n=18/147) machte hierbei keine Angaben.

Hinsichtlich der SC traten bei 24% der Patienten (n=16/68) die Veränderungen an Tag 1 der Therapie ein, bei 43% (n=29/68) in der ersten Woche nach Therapiestart und bei 34% (n=23/68) zu einem späteren Zeitpunkt. Keine Angaben machten 29 von 97 Patienten (30%).

### *3.3 Qualität der Geschmacks- und Geruchsveränderungen*

---

Veränderungen der Geschmackswahrnehmung wurden in Bezug auf ihre Charakteristik auf unterschiedliche Weise erfasst: allgemein hinsichtlich Abnahme oder Intensivierung des Geschmacks, des Weiteren mit Rücksicht auf die speziellen Qualitäten „süß“, „sauer“, „salzig“, „bitter“ und „scharf“. Erfragt wurden außerdem Veränderungen bei bestimmten Lebensmitteln oder Lebensmittelsorten sowie Abweichungen bei den Vorlieben des Patienten.

Nach Auswertung der nominalen Fragestellungen und der dazu gehörenden Textbeispiele ließen sich folgende Ergebnisse festhalten (n=29 Patienten machten keine Angaben):

Insgesamt 27% (n=41/152) der Patienten beklagten eine herabgesetzte Geschmackswahrnehmung, 15% (n=22/152) dagegen eine Intensivierung. Die Veränderungen betrafen die o. g. Geschmacksqualitäten meist gleichsam (33% der Fälle, n=50/152). Bis auf die Wahrnehmung von Bitterstoffen in 7% der Fälle (n=10/152) war keine der genannten Qualitäten wesentlich häufiger oder seltener alleinig betroffen (13-17%, n=20-26/152). Fleisch und Wurst waren mit 28% (n=15/53) die meistgenannten Lebensmittel, gegen welche sich durch die Veränderung der Geschmackswahrnehmung eine Abneigung manifestierte. Weniger häufig kam es zu einer Aversion gegen Gemüse und Salat (13%,

n=7/53) oder Süßspeisen wie Kuchen oder Schokolade (11%, n=6/53). Vorlieben hatten sich bei 62% (n=94/151) der Patienten verändert, allerdings ohne Ausrichtung auf bestimmte Alternativen.

Auch die Wahrnehmung von Gerüchen wurde hinsichtlich einer Abnahme oder Intensivierung nominal und mit Textbeispielen erfasst. Zusammenfassend ließ sich als Ergebnis eine Abnahme der Geruchswahrnehmung bei 26% (n=29/113) dokumentieren, eine Intensivierung dagegen bei 18% (n=20/113). Fast ein Drittel der Patienten (n=9/30, 30%), welche hierbei eine Aussage getroffen hatten, entwickelte eine Abneigung gegen besonders intensive Gerüche, wie z.B. Parfüm, Deo, Rauch oder Abgase, weitere 20% (n=6/30) gegen Gerüche, die bei der Zubereitung von Speisen im Allgemeinen entstehen.

### *3.4 Univariate Analyse zwischen Geschmacks-/*

#### *Geruchsveränderungen und möglichen Einflussfaktoren*

---

Im Folgenden werden univariate Analysen zwischen akuten (Tabelle 3) bzw. anhaltenden (Tabelle 4) Geschmacksveränderungen und unterschiedlichen Einflussgrößen tabellarisch dargestellt. Die Geschmacksveränderungen sind hierfür in 2 Ausprägungsgruppen unterteilt worden: keine/wenig ausgeprägte TC versus mittel/stark ausgeprägte TC. Neben den entsprechenden Häufigkeiten der meist dichotomen Variablenverteilung der Einflussgrößen werden auch die Odds-ratio und der p-Wert angegeben.

**Tabelle 3: Univariate Analyse zwischen akuten TC und unterschiedlichen Einflussgrößen**

Einflussgröße Variablen	Häufigkeit der akuten TC in % (n) in der Ausprägung:		Odds ratio	p-Wert
	keine/wenig	mittel/stark		
<b>Allgemeine Faktoren:</b>				
<b>Alter (n=181)</b>				
bis 50 Jahre	11% (n=19)	34% (n=61)	0,6	.15
über 50 Jahre	19% (n=34)	37% (n=67)		
<b>Geschlecht (n=181)</b>				
männlich	18% (n=32)	43% (n=78)	1,0	.94
weiblich	12% (n=21)	28% (n=50)		
<b>Wohnsituation (n=181)</b>				
mit Familie/Partner	26% (n=47)	61% (n=111)	1,2	.72
alleine	3% (n=6)	9% (n=17)		
<b>Arbeitsverhältnis (n=175)</b>				
Teil-/Vollzeit	10% (n=18)	22% (n=39)	1,4	.39
Krankenstand/nicht berufstätig	17% (n=30)	50% (n=88)		
<b>Erlerner Beruf (n=155)</b>				
nach Ausbildung/Lehre	23% (n=36)	57% (n=88)	0,6	.28
nach Hochschulabschluss	4% (n=6)	16% (n=25)		
<b>Ausgeübter Beruf (n=137)</b>				
nach Ausbildung/Lehre	22% (n=30)	59% (n=81)	0,8	.68
nach Hochschulabschluss	4% (n=6)	15% (n=20)		
<b>Stellenwert von Nahrung (n=178)</b>				
wichtig	11% (n=20)	20% (n=36)	1,6	.20
weniger wichtig	18% (n=32)	51% (n=90)		
<b>Zubereiter der Nahrung (n=181)</b>				
Patient selbst	12% (n=22)	33% (n=60)	0,8	.51
Angehörige oder ext. Dienst	17% (n=31)	38% (n=68)		
<b>Sport vor Erkrankung (n=180)</b>				
ja	14% (n=26)	42% (n=75)	0,7	.22
nein	15% (n=27)	29% (n=52)		
<b>Selbsteinschätzung Sport (n=179)</b>				
sportlich	11% (n=20)	30% (n=53)	0,9	.69
unsportlich	18% (n=32)	41% (n=74)		
<b>Raucherstatus (n=181)</b>				
Nichtraucher	16% (n=29)	30% (n=55)	1,6	.15
Raucher oder Exraucher	13% (n=24)	40% (n=73)		
<b>Tabakart (n=67)</b>				
Pfeife/Zigarren/Zigarillos	1% (n=1)	12% (n=8)	0,4	.44
Zigaretten	19% (n=13)	67% (n=45)		
<b>Anzahl Zigaretten/Zigarren, etc. (n=63)</b>				
bis 10 Stück/d	8% (n=5)	27% (n=17)	1,2	.76
mehr als 10 Stück/d	13% (n=8)	52% (n=33)		
<b>Zeitraum des Rauchens (n=52)</b>				
bis 5 Jahre	4% (n=2)	10% (n=5)	1,4	.71
mehr als 5 Jahre	19% (n=10)	67% (n=35)		

<b>Alkohol (n=178)</b>				
nie	9% (n=16)	21% (n=38)		
gelegentlich	18% (n=32)	44% (n=78)	-	1.00
regelmäßig	2% (n=4)	6% (n=10)		
<b>Weinkenner (n=181)</b>				
ja	2% (n=3)	3% (n=6)		
nein	28% (n=50)	67% (n=122)	1,2	.78
<b>bevorzugte Alkoholsorten (n=123)</b>				
Wein/Cognac/Whiskey	11% (n=14)	24% (n=29)		
Bier/Spirituosen	16% (n=20)	49% (n=60)	1,4	.37
<hr/>				
<b>Eigenschaften der Therapie:</b>				
<hr/>				
<b>Grunderkrankung (n=143)</b>				
akute Leukämien	13% (n=19)	37% (n=53)		
Lymphome	6% (n=9)	14% (n=20)	-	.43
MDS/CMPN	11% (n=16)	18% (n=26)		
<b>Art der Transplantation (n=181)</b>				
allogen	25% (n=44)	57% (n=104)		
autolog	5% (n=9)	13% (n=24)	1,1	.78
<b>Art der Konditionierung (n=148)</b>				
MA	16% (n=23)	43% (n=64)		
NMA	14% (n=21)	27% (n=40)	0,7	.30
<b>Remissionsstatus vor Therapie (n=170)</b>				
in Remission	10% (n=17)	32% (n=54)		
nicht in Remission	20% (n=34)	38% (n=65)	0,6	.14
<b>Anzahl der Vortherapien (n=181)</b>				
keine Vortherapie	2% (n=3)	8% (n=15)		
1 Vortherapie	8% (n=15)	12% (n=22)		
2 - 5 Vortherapien	17% (n=30)	44% (n=80)	-	.27
mehr als 5 Vortherapien	3% (n=5)	6% (n=11)		
<b>Immunsuppressive Therapie (n=178)</b>				
ja	24% (n=42)	57% (n=102)		
nein	5% (n=9)	14% (n=25)	0,9	.75
<b>Tacrolimus (n=178)</b>				
ja	9% (n=16)	25% (n=45)		
nein	20% (n=35)	46% (n=82)	1,2	.61
<b>CSA (n=178)</b>				
ja	16% (n=29)	39% (n=70)		
nein	12% (n=22)	32% (n=57)	0,9	.83
<b>MMF (n=178)</b>				
ja	12% (n=22)	33% (n=58)		
nein	16% (n=29)	39% (n=69)	1,1	.76
<b>Steroide (n=178)</b>				
ja	7% (n=13)	24% (n=42)		
nein	21% (n=38)	48% (n=85)	1,4	.32
<hr/>				
<b>Nebenwirkungen der Therapie:</b>				
<hr/>				
<b>Übelkeit unter Therapie (n=174)</b>				
keine/geringgradig	15% (n=26)	21% (n=36)		
mittel-/schwergradig	14% (n=24)	51% (n=88)	2,6	.004

<b>Erbrechen unter Therapie (n=130)</b>				
ja	14% (n=18)	43% (n=56)	1,4	.44
nein	13% (n=17)	30% (n=39)		
<b>Häufigkeit des Erbrechens (n=65)</b>				
bis 1x/Tag	3% (n=2)	17% (n=11)	0,5	.46
mehr als 1x/Tag	20% (n=13)	60% (n=39)		
<b>Xerostomie unter Therapie (n=172)</b>				
keine/geringgradig	20% (n=34)	36% (n=62)	2,2	.02
mittel-/schwergradig	9% (n=15)	35% (n=61)		
<b>Mukositis unter Therapie (n=178)</b>				
keine	13% (n=24)	13% (n=24)	4,0	<.0001
leicht- bis schwergradig	15% (n=26)	58% (n=104)		
<b>TPE unter Therapie (n=177)</b>				
ja	3% (n=6)	4% (n=7)	0,5	.17
nein	26% (n=46)	67% (n=118)		

#### **Komplikationen der Therapie:**

<b>CMV-Reaktivierung (n=173)</b>				
ja	8% (n=13)	12% (n=21)	0,6	.15
nein	21% (n=36)	60% (n=103)		
<b>Akute GVHD (n=178)</b>				
ja	11% (n=20)	45% (n=80)	0,9	.81
nein	18% (n=32)	26% (n=46)		
<b>Akute GVHD (n=66)</b>				
Grad 1-2	29% (n=19)	65% (n=43)	1,3	.81
Grad 3-4	2% (n=1)	5% (n=3)		
<b>Chronische GVHD (n=179)</b>				
ja	11% (n=20)	33% (n=59)	1,3	.40
nein	17% (n=31)	39% (n=69)		
<b>Chronische GVHD (n=79)</b>				
limited	19% (n=15)	52% (n=41)	1,3	.64
extensive	6% (n=5)	23% (n=18)		
<b>Dauer des Krankenhausaufenthalts (n=181)</b>				
bis 1 Monat	14% (n=26)	23% (n=41)	2,0	.03
länger als 1 Monat	15% (n=27)	48% (n=87)		

#### **Folgen von Therapie/Erkrankung:**

<b>Fatigue zum Zeitpunkt der Befragung (n=180)</b>				
keine/geringgradig	18% (n=32)	24% (n=44)	3,1	.0008
mittel-/schwergradig	11% (n=20)	47% (n=84)		
<b>Tägliche Ruhezeit zum Zeitpunkt der Befragung (n=176)</b>				
keine Ruhezeit notwendig	8% (n=14)	14% (n=25)	1,5	.32
Ruhezeit notwendig	22% (n=38)	56% (n=99)		
<b>Ruhezeit pro Tag (n=132)</b>				
bis 60 min	15% (n=20)	20% (n=27)	3,0	.006
mehr als 60 min	13% (n=17)	52% (n=68)		
<b>Abnahme der sportlichen Aktivität (n=178)</b>				
ja	5% (n=9)	19% (n=33)	0,6	.24
nein	24% (n=42)	53% (n=94)		

<b>Nahrungsmenge (n=181)</b>				
mehr als vor Therapie	18% (n=32)	32% (n=58)	1,8	.07
weniger als vor Therapie	12% (n=21)	39% (n=70)		
<b>Anorexie nach Therapieende (n=179)</b>				
keine/leichtgradig	23% (n=41)	39% (n=70)	3,0	.003
mittel-/schwergradig	6% (n=11)	32% (n=57)		
<b>Übelkeit nach Therapieende (n=179)</b>				
keine/leichtgradig	25% (n=45)	41% (n=73)	5,7	<.0001
mittel-/schwergradig	3% (n=6)	31% (n=55)		
<b>Dauer der Übelkeit (n=58)</b>				
bis 30 Tage	14% (n=8)	47% (n=27)	-	.01
mehr als 30 Tage	0% (n=0)	40% (n=23)		
<b>Erbrechen nach Therapieende (n=180)</b>				
ja	6% (n=11)	25% (n=45)	2,0	.07
nein	23% (n=41)	46% (n=83)		
<b>Häufigkeit des Erbrechens (n=46)</b>				
bis 1x/Tag	0% (n=0)	26% (n=12)	-	.05
mehr als 1x/Tag	20% (n=9)	54% (n=25)		
<b>Dauer des Erbrechens (n=26)</b>				
bis 7 Tage	4% (n=1)	12% (n=3)	1,1	.92
mehr als 7 Tage	19% (n=5)	65% (n=17)		
<b>Xerostomie nach Therapieende (n=177)</b>				
keine/leichtgradig	23% (n=40)	46% (n=81)	2,0	.07
mittel-/schwergradig	6% (n=11)	25% (n=45)		
<b>Remission der Xerostomie (n=133)</b>				
(in-)komplette Remission	17% (n=22)	46% (n=61)	1,3	.56
keine Remission	8% (n=11)	29% (n=39)		
<b>Dauer der Xerostomie (n=70)</b>				
bis 30 Tage	9% (n=6)	11% (n=8)	-	.11
1-6 Monate	13% (n=9)	53% (n=37)		
mehr als 6 Monate	1% (n=1)	13% (n=9)		
<b>Zusammenhang zu akuten SC:</b>				
<b>Akute Geruchsveränderung (n=181)</b>				
ja	7% (n=12)	47% (n=85)	6,8	<.0001
nein	23% (n=41)	24% (n=43)		

**Tabelle 4: Univariante Analyse zwischen anhaltenden TC und unterschiedlichen Einflussgrößen**

Einflussgröße Variablen	Häufigkeit der anhaltenden TC in % (n) in der Ausprägung:		Odds ratio	p-Wert
	keine/wenig	mittel/stark		
<b>Allgemeine Faktoren:</b>				
<b>Alter (n=181)</b>				
bis 50 Jahre	32% (n=58)	12% (n=22)	0,5	.08
über 50 Jahre	46% (n=84)	9% (n=17)		
<b>Geschlecht (n=181)</b>				
männlich	46% (n=83)	15% (n=27)	0,6	.22
weiblich	33% (n=59)	7% (n=12)		
<b>Wohnsituation (n=181)</b>				
mit Familie/Partner	69% (n=124)	19% (n=34)	1,0	.98
alleine	10% (n=18)	3% (n=5)		
<b>Arbeitsverhältnis (n=175)</b>				
Teil-/Vollzeit	29% (n=51)	3% (n=6)	3,0	.02
Krankenstand/nicht berufstätig	50% (n=87)	18% (n=31)		
<b>Erlerner Beruf (n=155)</b>				
nach Ausbildung/Lehre	60% (n=93)	20% (n=31)	1,7	.30
nach Hochschulabschluss	17% (n=26)	3% (n=5)		
<b>Ausgeübter Beruf (n=137)</b>				
nach Ausbildung/Lehre	61% (n=84)	20% (n=27)	1,8	.33
nach Hochschulabschluss	16% (n=22)	3% (n=4)		
<b>Stellenwert von Nahrung (n=178)</b>				
wichtig	28% (n=49)	4% (n=7)	2,4	.05
weniger wichtig	51% (n=91)	17% (n=31)		
<b>Zubereiter der Nahrung (n=181)</b>				
Patient selbst	39% (n=71)	6% (n=11)	2,5	.02
Angehörige oder ext. Dienst	39% (n=71)	15% (n=28)		
<b>Sport vor Erkrankung (n=180)</b>				
ja	43% (n=78)	13% (n=23)	0,8	.54
nein	36% (n=64)	8% (n=15)		
<b>Selbsteinschätzung Sport (n=179)</b>				
sportlich	33% (n=59)	8% (n=14)	1,3	.48
unsportlich	45% (n=81)	14% (n=25)		
<b>Raucherstatus (n=181)</b>				
Nichtraucher	39% (n=71)	7% (n=13)	2,0	.06
Raucher oder Exraucher	39% (n=71)	14% (n=26)		
<b>Tabakart (n=67)</b>				
Pfeife/Zigarren/Zigarillos	9% (n=6)	4% (n=3)	0,6	.47
Zigaretten	67% (n=45)	19% (n=13)		
<b>Anzahl Zigaretten/Zigarren, etc. (n=63)</b>				
bis 10 Stück/d	25% (n=16)	10% (n=6)	0,6	.48
mehr als 10 Stück/d	52% (n=33)	13% (n=8)		
<b>Zeitraum des Rauchens (n=52)</b>				
bis 5 Jahre	10% (n=5)	4% (n=2)	0,6	.61
mehr als 5 Jahre	69% (n=36)	17% (n=9)		



<b>Alkohol (n=178)</b>				
nie	24% (n=43)	6% (n=11)		
gelegentlich	48% (n=86)	13% (n=24)	-	.98
regelmäßig	6% (n=11)	2% (n=2)		
<b>Weinkenner (n=181)</b>				
ja	4% (n=8)	1% (n=1)		
nein	74% (n=134)	21% (n=38)	2,3	.43
<b>bevorzugte Alkoholsorten (n=123)</b>				
Wein/Cognac/Whiskey	26% (n=32)	9% (n=11)		
Bier/Spirituosen	52% (n=64)	13% (n=16)	0,7	.48
<hr/>				
<b>Eigenschaften der Therapie:</b>				
<hr/>				
<b>Grunderkrankung (n=143)</b>				
akute Leukämien	37% (n=53)	13% (n=19)		
Lymphome	19% (n=27)	1% (n=2)	-	.09
MDS/CMPN	23% (n=33)	6% (n=9)		
<b>Art der Transplantation (n=181)</b>				
allogen	62% (n=112)	20% (n=36)		
autolog	17% (n=30)	2% (n=3)	0,3	.05
<b>Art der Konditionierung (n=148)</b>				
MA	45% (n=66)	14% (n=21)		
NMA	31% (n=46)	10% (n=15)	1,0	.95
<b>Remissionsstatus vor Therapie (n=170)</b>				
in Remission	32% (n=54)	10% (n=17)		
nicht in Remission	47% (n=80)	11% (n=19)	0,8	.45
<b>Remissionsstatus bei Befragung (n=177)</b>				
in Remission	61% (n=108)	16% (n=28)		
nicht in Remission	18% (n=31)	6% (n=10)	1,2	.60
<b>Anzahl der Vortherapien (n=181)</b>				
keine Vortherapie	6% (n=11)	4% (n=7)		
1 Vortherapie	18% (n=32)	3% (n=5)		
2 - 5 Vortherapien	49% (n=88)	12% (n=22)	-	.13
mehr als 5 Vortherapien	6% (n=11)	3% (n=5)		
<b>Immunsuppressive Therapie (n=178)</b>				
ja	61% (n=108)	20% (n=36)		
nein	17% (n=31)	2% (n=3)	3,4	.04
<b>Tacrolimus (n=178)</b>				
ja	22% (n=39)	12% (n=22)		
nein	56% (n=100)	10% (n=17)	3,3	.001
<b>CSA (n=178)</b>				
ja	46% (n=81)	10% (n=18)		
nein	33% (n=58)	12% (n=21)	0,6	.18
<b>MMF (n=178)</b>				
ja	33% (n=59)	12% (n=21)		
nein	45% (n=80)	10% (n=18)	1,6	.21
<b>Steroide (n=178)</b>				
ja	21% (n=37)	10% (n=18)		
nein	57% (n=102)	12% (n=21)	2,4	.02

<b><i>Nebenwirkungen der Therapie:</i></b>				
<b>Übelkeit unter Therapie (n=174)</b>				
keine/geringgradig	29% (n=50)	7% (n=12)		
mittel-/schwergradig	49% (n=86)	15% (n=26)	1,2	.56
<b>Erbrechen unter Therapie (n=130)</b>				
ja	46% (n=60)	11% (n=14)		
nein	29% (n=38)	14% (n=18)	0,5	.08
<b>Häufigkeit des Erbrechens (n=65)</b>				
bis 1x/Tag	15% (n=10)	5% (n=3)		
mehr als 1x/Tag	63% (n=41)	17% (n=11)	0,9	.88
<b>Xerostomie unter Therapie (n=172)</b>				
keine/geringgradig	46% (n=79)	10% (n=17)		
mittel-/schwergradig	32% (n=55)	12% (n=21)	1,8	.12
<b>Mukositis unter Therapie (n=178)</b>				
keine	21% (n=38)	6% (n=10)		
leicht- bis schwergradig	57% (n=102)	16% (n=28)	1,0	.92
<b>TPE unter Therapie (n=177)</b>				
ja	5% (n=9)	2% (n=4)		
nein	73% (n=130)	19% (n=34)	1,7	.40
<b><i>Komplikationen der Therapie:</i></b>				
<b>CMV-Reaktivierung (n=173)</b>				
ja	15% (n=26)	5% (n=8)		
nein	63% (n=109)	17% (n=30)	1,1	.81
<b>Akute GVHD (n=178)</b>				
ja	27% (n=48)	10% (n=18)		
nein	51% (n=91)	12% (n=21)	1,6	.18
<b>Akute GVHD (n=66)</b>				
Grad 1-2	68% (n=45)	26% (n=17)		
Grad 3-4	5% (n=3)	2% (n=1)	0,9	.92
<b>Chronische GVHD (n=179)</b>				
ja	33% (n=59)	11% (n=20)		
nein	45% (n=81)	11% (n=19)	1,4	.31
<b>Chronische GVHD (n=79)</b>				
limited	54% (n=43)	16% (n=13)		
extensive	20% (n=16)	9% (n=7)	1,4	.50
<b>Dauer des Krankenhausaufenthalts (n=181)</b>				
bis 1 Monat	32% (n=58)	5% (n=9)		
länger als 1 Monat	46% (n=84)	17% (n=30)	2,3	.04
<b><i>Folgen von Therapie/Erkrankung:</i></b>				
<b>Fatigue zum Zeitpunkt der Befragung (n=180)</b>				
keine/geringgradig	37% (n=66)	6% (n=10)		
mittel-/schwergradig	42% (n=75)	16% (n=29)	2,6	.02
<b>Tägliche Ruhezeit zum Zeitpunkt der Befragung (n=176)</b>				
keine Ruhezeit notwendig	20% (n=35)	2% (n=4)		
Ruhezeit notwendig	59% (n=104)	19% (n=33)	2,8	.06

<b>Ruhezeit pro Tag (n=132)</b>				
bis 60 min	30% (n=39)	6% (n=8)	1,9	.15
mehr als 60 min	46% (n=61)	18% (n=24)		
<b>Abnahme der sportlichen Aktivität (n=178)</b>				
ja	16% (n=28)	8% (n=14)	0,4	.03
nein	63% (n=112)	13% (n=24)		
<b>Nahrungsmenge (n=181)</b>				
mehr als vor Therapie	43% (n=78)	7% (n=12)	2,7	.008
weniger als vor Therapie	35% (n=64)	15% (n=27)		
<b>Anorexie nach Therapieende (n=179)</b>				
keine/leichtgradig	53% (n=95)	9% (n=16)	3,0	.002
mittel-/schwergradig	25% (n=45)	13% (n=23)		
<b>Übelkeit nach Therapieende (n=179)</b>				
keine/leichtgradig	53% (n=94)	13% (n=24)	1,3	.51
mittel-/schwergradig	26% (n=46)	8% (n=15)		
<b>Dauer der Übelkeit (n=58)</b>				
bis 30 Tage	48% (n=28)	12% (n=7)	2,1	.21
mehr als 30 Tage	26% (n=15)	14% (n=8)		
<b>Erbrechen nach Therapieende (n=180)</b>				
ja	23% (n=41)	8% (n=15)	1,5	.26
nein	56% (n=100)	13% (n=24)		
<b>Häufigkeit des Erbrechens (n=46)</b>				
bis 1x/Tag	17% (n=8)	9% (n=4)	0,6	.51
mehr als 1x/Tag	57% (n=26)	17% (n=8)		
<b>Dauer des Erbrechens (n=26)</b>				
bis 7 Tage	8% (n=2)	8% (n=2)	0,5	.48
mehr als 7 Tage	58% (n=15)	27% (n=7)		
<b>Xerostomie nach Therapieende (n=177)</b>				
keine/leichtgradig	56% (n=99)	12% (n=22)	2,0	.07
mittel-/schwergradig	22% (n=39)	10% (n=17)		
<b>Remission der Xerostomie (n=133)</b>				
(in-)komplette Remission	55% (n=73)	8% (n=10)	6,2	<.0001
keine Remission	20% (n=27)	17% (n=23)		
<b>Dauer der Xerostomie (n=70)</b>				
bis 30 Tage	17% (n=12)	3% (n=2)	-	.93
1-6 Monate	59% (n=41)	7% (n=5)		
mehr als 6 Monate	13% (n=9)	1% (n=1)		
<b>Zusammenhang zu anhaltenden SC:</b>				
<b>Anhaltende Geruchsveränderung (n=181)</b>				
ja	24% (n=44)	12% (n=21)	2,6	.008
nein	54% (n=98)	10% (n=18)		
<b>Zusammenhang zu akuten TC:</b>				
<b>Akute Geschmacksveränderung (n=181)</b>				
ja	60% (n=109)	21% (n=38)	11,5	.003
nein	18% (n=33)	1% (n=1)		

### *Risikofaktoren von mittel- bis hochgradigen Geschmacksveränderungen:*

Durch die univariate Analyse konnte gezeigt werden, dass die akuten TC (in höhergradiger Ausprägung) in einem signifikanten Zusammenhang zu den Chemotherapie-assoziierten Akutnebenwirkungen (CTC-Grad  $\geq 1$ ) Übelkeit ( $p=0,004$ ), Xerostomie ( $p=0,02$ ) und Mukositis ( $p<0,0001$ ) stehen (Tabelle 3). Die akuten Nebenwirkungen scheinen jedoch keinen Einfluss auf anhaltende TC zu haben.

Verschiedene Spätfolgen der Therapie bzw. der Erkrankung und persistierende Nebenwirkungen lassen sich sowohl mit akuten, wie auch mit anhaltenden TC signifikant korrelieren: während die akuten, höhergradigen TC neben Fatigue ( $p=0,0008$ ) und Anorexie ( $p=0,003$ ) auch mit Übelkeit ( $p<0,0001$ ) in intensiver Ausprägung einhergehen (Tabelle 3), sind die anhaltenden TC neben Fatigue ( $p=0,02$ ) und Anorexie ( $p=0,002$ ) z. B. auch mit einer persistierenden Xerostomie ( $p<0,0001$ ) und einer verminderten Nahrungsaufnahme ( $p=0,008$ ) verbunden (Tabelle 4).

Allgemeine Faktoren wie Alter, Geschlecht, Beruf, Sport, Nikotin- und Alkoholgewohnheiten und Bildungsstatus zeigen größtenteils keinen Zusammenhang zu TC. Es konnte lediglich eine Korrelation zwischen anhaltenden TC und dem Arbeitsverhältnis sowie der Zubereitung von Nahrung dargestellt werden: berufstätige Patienten waren seltener von schweren, anhaltenden TC betroffen ( $p=0,02$ ) und ebenso Patienten, welche ihre Nahrung selbst zubereiteten ( $p=0,02$ ), anstelle durch Angehörige oder einen externen Dienst (Tabelle 4). Interessanterweise waren Patienten, für welche die Nahrungsaufnahme einen hohen Stellenwert hat, seltener von Veränderungen der Geschmackswahrnehmung betroffen ( $p=0,051$ ).

Grunderkrankung, Art der Transplantation bzw. Konditionierung und Remissionsstatus haben keinen Einfluss auf die Entstehung von akuten TC (Tabelle 3). Allogen transplantierte Patienten entwickeln jedoch häufiger höhergradige, anhaltende TC, wobei die Signifikanz mit  $p=0,054$  allerdings knapp verfehlt wurde. In deutlicherem Zusammenhang steht allerdings der Einsatz von Immunsuppression ( $p=0,04$ ) und hier insbesondere von Tacrolimus

( $p=0,001$ ) und Steroiden ( $p=0,02$ ) zu anhaltenden TC (Tabelle 4). Cyclosporin A und Mycophenolatmofetil hatten dagegen keinen Einfluss.

Ein langer Krankenhausaufenthalt korreliert sowohl mit akuten TC ( $p=0,03$ ), als auch mit anhaltenden TC ( $p=0,04$ ). Weitere Komplikationen wie akute oder chronische GVHD und CMV-Reaktivierung haben in der univariaten Analyse keinen Einfluss auf akute oder anhaltende TC gezeigt.

Schlussendlich konnten aber Zusammenhänge zwischen akuten TC mit akuten SC ( $p<0,0001$ ) und anhaltenden TC mit anhaltenden SC ( $p=0,008$ ) aufgezeigt werden. Des Weiteren ist die Wahrscheinlichkeit von ausgeprägten, anhaltenden TC nach dem Auftreten von akuten TC signifikant erhöht ( $p=0,003$ ).

Auf gleiche Weise wie die Geschmacksveränderungen werden auch die Geruchsveränderungen tabellarisch dargestellt. Tabelle 5 zeigt die univariaten Analysen der akuten SC in dichotomer Ausprägung keine/wenig versus mittel/stark, Tabelle 6 die univariaten Analysen der anhaltenden SC.

**Tabelle 5: Univariate Analyse zwischen akuten SC und unterschiedlichen Einflussgrößen**

Einflussgröße Variablen	Häufigkeit der akuten SC in % (n) in der Ausprägung:		Odds ratio	p-Wert
	keine/wenig	mittel/stark		
<b>Allgemeine Faktoren:</b>				
<b>Alter (n=181)</b>				
bis 50 Jahre	23% (n=42)	21% (n=38)	0,8	.43
über 50 Jahre	33% (n=59)	23% (n=42)		
<b>Geschlecht (n=181)</b>				
männlich	35% (n=64)	25% (n=46)	1,3	.42
weiblich	20% (n=37)	19% (n=34)		
<b>Wohnsituation (n=181)</b>				
mit Familie/Partner	48% (n=87)	39% (n=71)	0,8	.60
alleine	8% (n=14)	5% (n=9)		
<b>Arbeitsverhältnis (n=175)</b>				
Teil-/Vollzeit	19% (n=33)	14% (n=24)	1,2	.57
Krankenstand/nicht berufstätig	36% (n=63)	31% (n=55)		
<b>Erlerner Beruf (n=155)</b>				
nach Ausbildung/Lehre	37% (n=58)	43% (n=66)	5,9	.0002
nach Hochschulabschluss	17% (n=26)	3% (n=5)		
<b>Ausgeübter Beruf (n=137)</b>				
nach Ausbildung/Lehre	39% (n=53)	42% (n=58)	8,4	.0002
nach Hochschulabschluss	17% (n=23)	2% (n=3)		
<b>Stellenwert von Nahrung (n=178)</b>				
wichtig	16% (n=29)	15% (n=27)	0,8	.49
weniger wichtig	39% (n=70)	29% (n=52)		
<b>Zubereiter der Nahrung (n=181)</b>				
Patient selbst	25% (n=45)	20% (n=37)	0,9	.82
Angehörige oder ext. Dienst	31% (n=56)	24% (n=43)		
<b>Sport vor Erkrankung (n=180)</b>				
ja	36% (n=64)	21% (n=37)	2,0	.03
nein	21% (n=37)	23% (n=42)		
<b>Selbsteinschätzung Sport (n=179)</b>				
sportlich	25% (n=45)	16% (n=28)	1,5	.16
unsportlich	30% (n=54)	29% (n=52)		
<b>Raucherstatus (n=181)</b>				
Nichtraucher	28% (n=50)	19% (n=34)	1,3	.35
Raucher oder Exraucher	28% (n=51)	25% (n=46)		
<b>Tabakart (n=67)</b>				
Pfeife/Zigarren/Zigarillos	7% (n=5)	6% (n=4)	1,2	.83
Zigaretten	45% (n=30)	42% (n=28)		
<b>Anzahl Zigaretten/Zigarren, etc. (n=63)</b>				
bis 10 Stück/d	13% (n=8)	22% (n=14)	0,4	.09
mehr als 10 Stück/d	38% (n=24)	27% (n=17)		
<b>Zeitraum des Rauchens (n=52)</b>				
bis 5 Jahre	8% (n=4)	6% (n=3)	1,4	.68
mehr als 5 Jahre	42% (n=22)	44% (n=23)		

<b>Alkohol (n=178)</b>				
nie	16% (n=28)	15% (n=26)		
gelegentlich	36% (n=64)	26% (n=46)	-	.68
regelmäßig	4% (n=7)	4% (n=7)		
<b>Weinkenner (n=181)</b>				
ja	3% (n=5)	2% (n=4)		
nein	53% (n=96)	42% (n=76)	1,0	.99
<b>bevorzugte Alkoholsorten (n=123)</b>				
Wein/Cognac/Whiskey	23% (n=28)	12% (n=15)		
Bier/Spirituosen	34% (n=42)	31% (n=38)	1,7	.18

**Eigenschaften der Therapie:**

<b>Grunderkrankung (n=143)</b>				
akute Leukämien	27% (n=39)	23% (n=33)		
Lymphome	10% (n=15)	10% (n=14)	-	.78
MDS/CMFN	17% (n=25)	12% (n=17)		
<b>Art der Transplantation (n=181)</b>				
allogen	46% (n=83)	36% (n=65)		
autolog	10% (n=18)	8% (n=15)	1,1	.87
<b>Art der Konditionierung (n=148)</b>				
MA	31% (n=46)	28% (n=41)		
NMA	25% (n=37)	16% (n=22)	0,7	.35
<b>Remissionsstatus vor Therapie (n=170)</b>				
in Remission	25% (n=42)	17% (n=29)		
nicht in Remission	32% (n=54)	27% (n=45)	1,2	.55
<b>Anzahl der Vortherapien (n=181)</b>				
keine Vortherapie	4% (n=7)	6% (n=11)		
1 Vortherapie	15% (n=27)	6% (n=10)	-	.06
2 - 5 Vortherapien	33% (n=60)	28% (n=50)		
mehr als 5 Vortherapien	4% (n=7)	5% (n=9)		
<b>Immunsuppressive Therapie (n=178)</b>				
ja	45% (n=80)	36% (n=64)		
nein	11% (n=19)	8% (n=15)	1,0	.97
<b>Tacrolimus (n=178)</b>				
ja	20% (n=35)	15% (n=26)		
nein	36% (n=64)	30% (n=53)	0,9	.73
<b>CSA (n=178)</b>				
ja	31% (n=55)	25% (n=44)		
nein	25% (n=44)	20% (n=35)	1,0	.99
<b>MMF (n=178)</b>				
ja	26% (n=47)	19% (n=33)		
nein	29% (n=52)	26% (n=46)	0,8	.45
<b>Steroide (n=178)</b>				
ja	16% (n=29)	15% (n=26)		
nein	39% (n=70)	30% (n=53)	1,2	.60

**Nebenwirkungen der Therapie:**

<b>Übelkeit unter Therapie (n=174)</b>				
keine/geringgradig	24% (n=42)	11% (n=20)	2,2	.02
mittel-/schwergradig	32% (n=55)	33% (n=57)		

<b>Erbrechen unter Therapie (n=130)</b>				
ja	25% (n=33)	32% (n=41)	2,4	.02
nein	28% (n=37)	15% (n=19)		
<b>Häufigkeit des Erbrechens (n=65)</b>				
bis 1x/Tag	12% (n=8)	8% (n=5)	2,6	.13
mehr als 1x/Tag	31% (n=20)	49% (n=32)		
<b>Xerostomie unter Therapie (n=172)</b>				
keine/geringgradig	37% (n=63)	19% (n=33)	2,6	.002
mittel-/schwergradig	19% (n=32)	26% (n=44)		
<b>Mukositis unter Therapie (n=178)</b>				
keine	18% (n=32)	9% (n=16)	1,8	.09
leicht- bis schwergradig	38% (n=68)	35% (n=62)		
<b>TPE unter Therapie (n=177)</b>				
ja	4% (n=7)	3% (n=6)	1,1	.87
nein	52% (n=92)	41% (n=72)		

#### ***Komplikationen der Therapie:***

<b>CMV-Reaktivierung (n=173)</b>				
ja	13% (n=23)	6% (n=11)	0,5	.11
nein	42% (n=73)	38% (n=66)		
<b>Akute GVHD (n=178)</b>				
ja	22% (n=40)	15% (n=26)	0,7	.30
nein	33% (n=59)	30% (n=53)		
<b>Akute GVHD (n=66)</b>				
Grad 1-2	55% (n=36)	39% (n=26)	-	.10
Grad 3-4	6% (n=4)	0% (n=0)		
<b>Chronische GVHD (n=179)</b>				
ja	23% (n=42)	21% (n=37)	1,2	.61
nein	32% (n=57)	24% (n=43)		
<b>Chronische GVHD (n=79)</b>				
limited	38% (n=30)	33% (n=26)	1,1	.91
extensive	15% (n=12)	14% (n=11)		
<b>Dauer des Krankenhausaufenthalts (n=181)</b>				
bis 1 Monat	22% (n=40)	15% (n=27)	1,3	.42
länger als 1 Monat	34% (n=61)	29% (n=53)		

#### ***Folgen von Therapie/Erkrankung:***

<b>Fatigue zum Zeitpunkt der Befragung (n=180)</b>				
keine/geringgradig	29% (n=52)	13% (n=24)	2,5	.003
mittel-/schwergradig	27% (n=48)	31% (n=56)		
<b>Tägliche Ruhezeit zum Zeitpunkt der Befragung (n=176)</b>				
keine Ruhezeit notwendig	16% (n=29)	6% (n=10)	2,9	.008
Ruhezeit notwendig	39% (n=69)	39% (n=68)		
<b>Ruhezeit pro Tag (n=132)</b>				
bis 60 min	19% (n=25)	17% (n=22)	1,2	.68
mehr als 60 min	32% (n=42)	33% (n=43)		
<b>Abnahme der sportlichen Aktivität (n=178)</b>				
ja	13% (n=23)	11% (n=19)	1,0	.90
nein	43% (n=76)	34% (n=60)		



<b>Nahrungsmenge (n=181)</b>				
mehr als vor Therapie	29% (n=53)	20% (n=37)	1,3	.41
weniger als vor Therapie	27% (n=48)	24% (n=43)		
<b>Anorexie nach Therapieende (n=179)</b>				
keine/leichtgradig	37% (n=67)	25% (n=44)	1,6	.12
mittel-/schwergradig	18% (n=33)	20% (n=35)		
<b>Übelkeit nach Therapieende (n=179)</b>				
keine/leichtgradig	42% (n=75)	24% (n=43)	2,5	.004
mittel-/schwergradig	14% (n=25)	20% (n=36)		
<b>Dauer der Übelkeit (n=58)</b>				
bis 30 Tage	28% (n=16)	33% (n=19)	1,3	.62
mehr als 30 Tage	16% (n=9)	24% (n=14)		
<b>Erbrechen nach Therapieende (n=180)</b>				
ja	13% (n=24)	18% (n=32)	2,1	.02
nein	42% (n=76)	27% (n=48)		
<b>Häufigkeit des Erbrechens (n=46)</b>				
bis 1x/Tag	13% (n=6)	13% (n=6)	1,4	.60
mehr als 1x/Tag	30% (n=14)	43% (n=20)		
<b>Dauer des Erbrechens (n=26)</b>				
bis 7 Tage	4% (n=1)	12% (n=3)	0,3	.28
mehr als 7 Tage	46% (n=12)	38% (n=10)		
<b>Xerostomie nach Therapieende (n=177)</b>				
keine/leichtgradig	41% (n=72)	28% (n=49)	1,7	.10
mittel-/schwergradig	15% (n=26)	17% (n=30)		
<b>Remission der Xerostomie (n=133)</b>				
(in-)komplette Remission	31% (n=41)	32% (n=42)	1,0	.95
keine Remission	19% (n=25)	19% (n=25)		
<b>Dauer der Xerostomie (n=70)</b>				
bis 30 Tage	11% (n=8)	9% (n=6)	-	.56
1-6 Monate	27% (n=19)	39% (n=27)		
mehr als 6 Monate	7% (n=5)	7% (n=5)		

**Tabelle 6: Univariante Analyse zwischen anhaltenden SC und unterschiedlichen Einflussgrößen**

Einflussgröße Variablen	Häufigkeit der anhaltenden SC in % (n) in der Ausprägung:		Odds ratio	p-Wert
	keine/wenig	mittel/stark		
<b>Allgemeine Faktoren:</b>				
<b>Alter (n=181)</b>				
bis 50 Jahre	34% (n=61)	11% (n=19)	0,6	.13
über 50 Jahre	48% (n=86)	8% (n=15)		
<b>Geschlecht (n=181)</b>				
männlich	50% (n=91)	11% (n=19)	1,3	.52
weiblich	31% (n=56)	8% (n=15)		
<b>Wohnsituation (n=181)</b>				
mit Familie/Partner	70% (n=127)	17% (n=31)	0,6	.45
alleine	11% (n=20)	2% (n=3)		
<b>Arbeitsverhältnis (n=175)</b>				
Teil-/Vollzeit	27% (n=48)	5% (n=9)	1,4	.47
Krankenstand/nicht berufstätig	54% (n=94)	14% (n=24)		
<b>Erlerner Beruf (n=155)</b>				
nach Ausbildung/Lehre	62% (n=96)	18% (n=28)	2,7	.11
nach Hochschulabschluss	18% (n=28)	2% (n=3)		
<b>Ausgeübter Beruf (n=137)</b>				
nach Ausbildung/Lehre	65% (n=89)	16% (n=22)	3,0	.14
nach Hochschulabschluss	18% (n=24)	1% (n=2)		
<b>Stellenwert von Nahrung (n=178)</b>				
wichtig	27% (n=48)	4% (n=8)	1,5	.32
weniger wichtig	54% (n=97)	14% (n=25)		
<b>Zubereiter der Nahrung (n=181)</b>				
Patient selbst	38% (n=68)	8% (n=14)	1,2	.59
Angehörige oder ext. Dienst	44% (n=79)	11% (n=20)		
<b>Sport vor Erkrankung (n=180)</b>				
ja	47% (n=84)	9% (n=17)	1,3	.56
nein	35% (n=63)	9% (n=16)		
<b>Selbsteinschätzung Sport (n=179)</b>				
sportlich	32% (n=58)	8% (n=15)	0,8	.66
unsportlich	49% (n=87)	11% (n=19)		
<b>Raucherstatus (n=181)</b>				
Nichtraucher	38% (n=69)	8% (n=15)	1,1	.77
Raucher oder Exraucher	43% (n=78)	11% (n=19)		
<b>Tabakart (n=67)</b>				
Pfeife/Zigarren/Zigarillos	10% (n=7)	3% (n=2)	0,6	.61
Zigaretten	73% (n=49)	13% (n=9)		
<b>Anzahl Zigaretten/Zigarren, etc. (n=63)</b>				
bis 10 Stück/d	29% (n=18)	6% (n=4)	0,8	.71
mehr als 10 Stück/d	56% (n=35)	10% (n=6)		
<b>Zeitraum des Rauchens (n=52)</b>				
bis 5 Jahre	12% (n=6)	2% (n=1)	1,1	.93
mehr als 5 Jahre	73% (n=38)	13% (n=7)		

<b>Alkohol (n=178)</b>				
nie	23% (n=41)	7% (n=13)		
gelegentlich	52% (n=93)	10% (n=17)	-	.39
regelmäßig	6% (n=11)	2% (n=3)		
<b>Weinkenner (n=181)</b>				
ja	4% (n=8)	1% (n=1)		
nein	77% (n=139)	18% (n=33)	1,9	.55
<b>bevorzugte Alkoholsorten (n=123)</b>				
Wein/Cognac/Whiskey	28% (n=35)	7% (n=8)		
Bier/Spirituosen	55% (n=68)	10% (n=12)	0,8	.61
<hr/>				
<b>Eigenschaften der Therapie:</b>				
<hr/>				
<b>Grunderkrankung (n=143)</b>				
akute Leukämien	40% (n=57)	10% (n=15)		
Lymphome	17% (n=24)	4% (n=5)	-	.83
MDS/CMPN	24% (n=35)	5% (n=7)		
<b>Art der Transplantation (n=181)</b>				
allogen	66% (n=119)	16% (n=29)		
autolog	15% (n=28)	3% (n=5)	0,7	.55
<b>Art der Konditionierung (n=148)</b>				
MA	45% (n=66)	14% (n=21)		
NMA	36% (n=53)	5% (n=8)	0,5	.10
<b>Remissionsstatus vor Therapie (n=170)</b>				
in Remission	35% (n=59)	7% (n=12)		
nicht in Remission	46% (n=79)	12% (n=20)	1,2	.59
<b>Remissionsstatus bei Befragung (n=177)</b>				
in Remission	62% (n=109)	15% (n=27)		
nicht in Remission	20% (n=36)	3% (n=5)	0,6	.26
<b>Anzahl der Vortherapien (n=181)</b>				
keine Vortherapie	8% (n=15)	2% (n=3)		
1 Vortherapie	18% (n=32)	3% (n=5)		
2 - 5 Vortherapien	50% (n=90)	11% (n=20)	-	.22
mehr als 5 Vortherapien	6% (n=10)	3% (n=6)		
<b>Immunsuppressive Therapie (n=178)</b>				
ja	65% (n=115)	16% (n=29)		
nein	16% (n=29)	3% (n=5)	1,5	.47
<b>Tacrolimus (n=178)</b>				
ja	28% (n=50)	6% (n=11)		
nein	53% (n=94)	13% (n=23)	0,9	.79
<b>CSA (n=178)</b>				
ja	44% (n=78)	12% (n=21)		
nein	37% (n=66)	7% (n=13)	1,4	.42
<b>MMF (n=178)</b>				
ja	35% (n=63)	10% (n=17)		
nein	46% (n=81)	10% (n=17)	1,3	.51
<b>Steroide (n=178)</b>				
ja	24% (n=42)	7% (n=13)		
nein	57% (n=102)	12% (n=21)	1,5	.30
<hr/>				

<b><i>Nebenwirkungen der Therapie:</i></b>				
<b>Übelkeit unter Therapie (n=174)</b>				
keine/geringgradig	30% (n=53)	5% (n=9)	1,5	.33
mittel-/schwergradig	51% (n=89)	13% (n=23)		
<b>Erbrechen unter Therapie (n=130)</b>				
ja	44% (n=57)	13% (n=17)	1,4	.48
nein	35% (n=46)	8% (n=10)		
<b>Häufigkeit des Erbrechens (n=65)</b>				
bis 1x/Tag	14% (n=9)	6% (n=4)	0,6	.46
mehr als 1x/Tag	63% (n=41)	17% (n=11)		
<b>Xerostomie unter Therapie (n=172)</b>				
keine/geringgradig	49% (n=85)	6% (n=11)	3,0	.007
mittel-/schwergradig	32% (n=55)	12% (n=21)		
<b>Mukositis unter Therapie (n=178)</b>				
keine	24% (n=43)	3% (n=5)	2,3	.11
leicht- bis schwergradig	58% (n=103)	15% (n=27)		
<b>TPE unter Therapie (n=177)</b>				
ja	5% (n=8)	3% (n=5)	3,0	.06
nein	77% (n=136)	16% (n=28)		
<b><i>Komplikationen der Therapie:</i></b>				
<b>CMV-Reaktivierung (n=173)</b>				
ja	16% (n=28)	3% (n=6)	0,9	.81
nein	65% (n=112)	16% (n=27)		
<b>Akute GVHD (n=178)</b>				
ja	28% (n=49)	10% (n=17)	1,9	.08
nein	53% (n=95)	10% (n=17)		
<b>Akute GVHD (n=66)</b>				
Grad 1-2	68% (n=45)	26% (n=17)	-	.22
Grad 3-4	6% (n=4)	0% (n=0)		
<b>Chronische GVHD (n=179)</b>				
ja	35% (n=62)	10% (n=17)	1,3	.44
nein	46% (n=83)	10% (n=17)		
<b>Chronische GVHD (n=79)</b>				
limited	57% (n=45)	14% (n=11)	1,4	.53
extensive	22% (n=17)	8% (n=6)		
<b>Dauer des Krankenhausaufenthalts (n=181)</b>				
bis 1 Monat	31% (n=56)	6% (n=11)	1,3	.53
länger als 1 Monat	50% (n=91)	13% (n=23)		
<b><i>Folgen von Therapie/Erkrankung:</i></b>				
<b>Fatigue zum Zeitpunkt der Befragung (n=180)</b>				
keine/geringgradig	37% (n=66)	6% (n=10)	2,0	.09
mittel-/schwergradig	44% (n=80)	13% (n=24)		
<b>Tägliche Ruhezeit zum Zeitpunkt der Befragung (n=176)</b>				
keine Ruhezeit notwendig	19% (n=34)	3% (n=5)	1,7	.28
Ruhezeit notwendig	62% (n=109)	16% (n=28)		

<b>Ruhezeit pro Tag (n=132)</b>				
bis 60 min	29% (n=38)	7% (n=9)	1,1	.78
mehr als 60 min	51% (n=67)	14% (n=18)		
<b>Abnahme der sportlichen Aktivität (n=178)</b>				
ja	20% (n=36)	3% (n=6)	1,5	.42
nein	61% (n=109)	15% (n=27)		
<b>Nahrungsmenge (n=181)</b>				
mehr als vor Therapie	41% (n=74)	9% (n=16)	1,1	.73
weniger als vor Therapie	40% (n=73)	10% (n=18)		
<b>Anorexie nach Therapieende (n=179)</b>				
keine/leichtgradig	53% (n=94)	10% (n=17)	1,7	.17
mittel-/schwergradig	29% (n=52)	9% (n=16)		
<b>Übelkeit nach Therapieende (n=179)</b>				
keine/leichtgradig	55% (n=99)	11% (n=19)	1,6	.26
mittel-/schwergradig	26% (n=47)	8% (n=14)		
<b>Dauer der Übelkeit (n=58)</b>				
bis 30 Tage	50% (n=29)	10% (n=6)	1,3	.66
mehr als 30 Tage	31% (n=18)	9% (n=5)		
<b>Erbrechen nach Therapieende (n=180)</b>				
ja	23% (n=42)	8% (n=14)	1,7	.16
nein	58% (n=104)	11% (n=20)		
<b>Häufigkeit des Erbrechens (n=46)</b>				
bis 1x/Tag	20% (n=9)	7% (n=3)	0,9	.92
mehr als 1x/Tag	57% (n=26)	17% (n=8)		
<b>Dauer des Erbrechens (n=26)</b>				
bis 7 Tage	4% (n=1)	12% (n=3)	0,1	.02
mehr als 7 Tage	69% (n=18)	15% (n=4)		
<b>Xerostomie nach Therapieende (n=177)</b>				
keine/leichtgradig	57% (n=100)	12% (n=21)	1,4	.36
mittel-/schwergradig	24% (n=43)	7% (n=13)		
<b>Remission der Xerostomie (n=133)</b>				
(in-)komplette Remission	53% (n=70)	10% (n=13)	2,5	.03
keine Remission	26% (n=34)	12% (n=16)		
<b>Dauer der Xerostomie (n=70)</b>				
bis 30 Tage	20% (n=14)	0% (n=0)	-	.17
1-6 Monate	53% (n=37)	13% (n=9)		
mehr als 6 Monate	13% (n=9)	1% (n=1)		
<b>Zusammenhang zu akuten SC:</b>				
<b>Akute Geruchsveränderung (n=181)</b>				
ja	35% (n=63)	19% (n=34)	-	<.0001
nein	46% (n=84)	0% (n=0)		

#### *Risikofaktoren von mittel- bis hochgradigen Geruchsveränderungen:*

Bei den akuten SC zeigten sich die Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen häufiger höhergradig ausgeprägt (CTC $\geq$ 1). Mit Übelkeit (p=0,02), Erbrechen (p=0,02) und Xerostomie (p=0,002) konnten hierbei drei

Faktoren signifikant (Tabelle 5) korreliert werden. Lediglich die Xerostomie war auch mit anhaltenden SC in Verbindung zu bringen ( $p=0,007$ ). Die Mukositis zeigte keinen Einfluss.

Die anhaltenden Nebenwirkungen bzw. späteren Folgen von Therapie oder Erkrankung zeigten sich mit Fatigue ( $p=0,003$ ), Übelkeit ( $p=0,004$ ) und Erbrechen ( $p=0,02$ ) signifikant gehäuft bei Patienten mit höhergradigen SC unter Therapie (Tabelle 5), interessanterweise jedoch nicht bei Patienten mit anhaltenden SC.

Grunderkrankung, Art der Transplantation oder Konditionierung, Remissionsstatus, Einsatz von Immunsuppression, CMV-Reaktivierung sowie akute oder chronische GVHD zeigten keinen Einfluss auf die Entstehung von akuten oder anhaltenden SC.

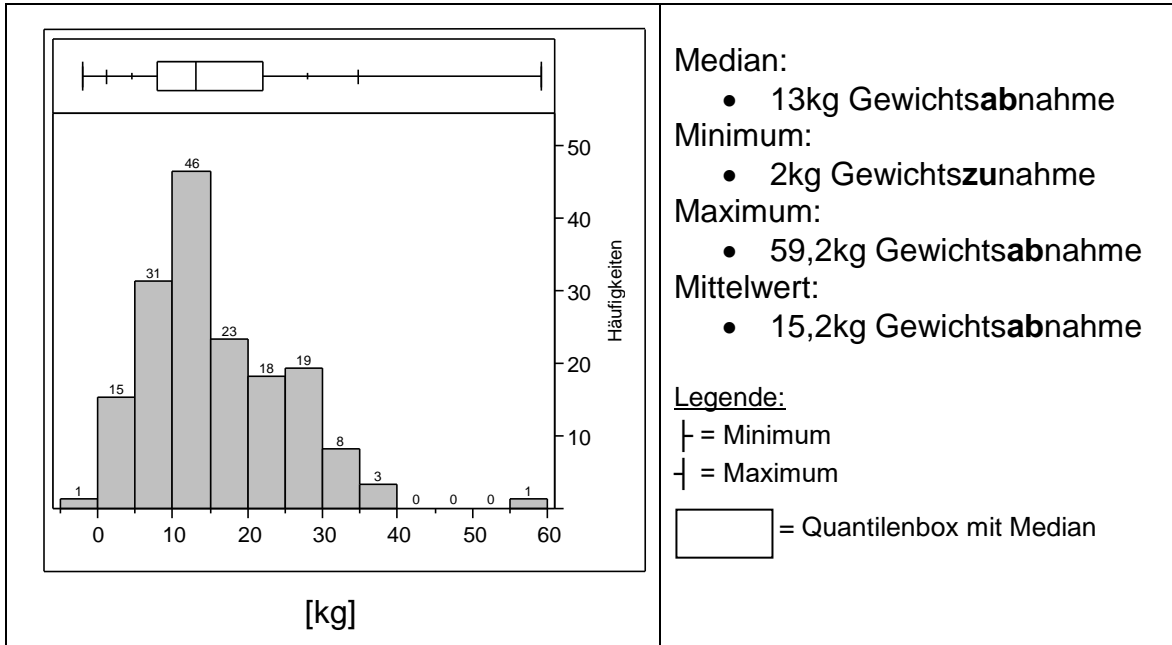
Hinsichtlich der allgemeinen Faktoren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Beruf und akuten SC: Patienten mit Beruf nach Ausbildung oder Lehre zeigten gehäuftes Auftreten von akuten SC im Vergleich zu Patienten mit Hochschulabschluss ( $p=0,0002$ ). Unsportlichere Patienten zeigten ebenso eine signifikante Korrelation zu akuten SC ( $p=0,03$ ; Tabelle 5). Eine logische Erklärung dieser beiden Ergebnisse ist jedoch nicht offensichtlich, weshalb sie auch als Zufallsergebnisse in Folge der multiplen Berechnungen interpretiert werden könnten.

Insgesamt zeigten aber akute oder anhaltende SC weitaus weniger Zusammenhänge zu verschiedenen Einflussfaktoren, als dies bei den TC dargestellt werden konnte.

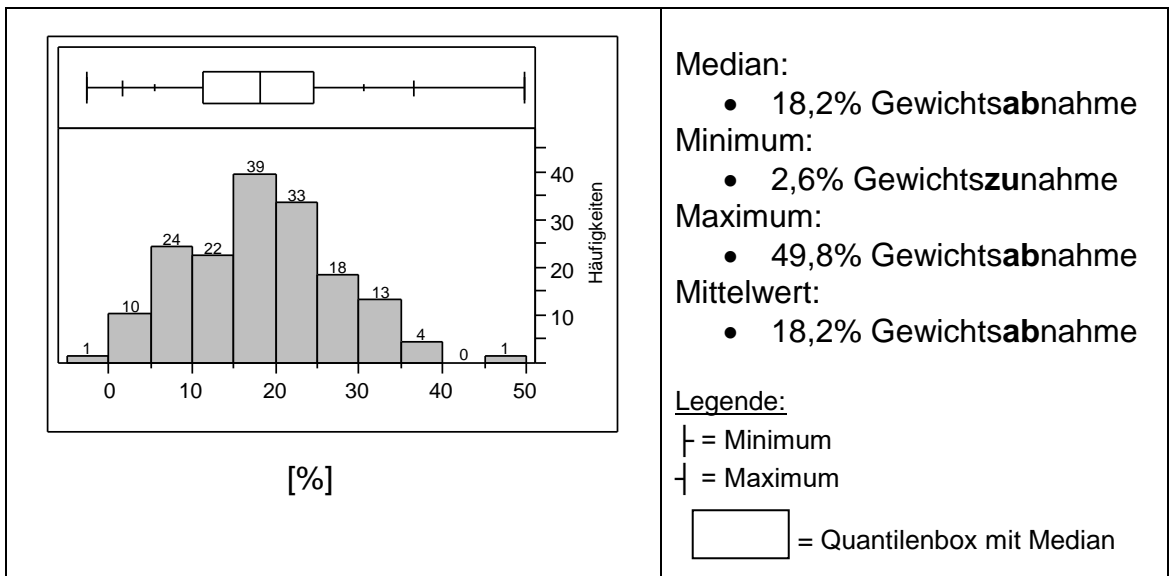
### *3.5 Gewichtsverlust als Therapiefolge*

---

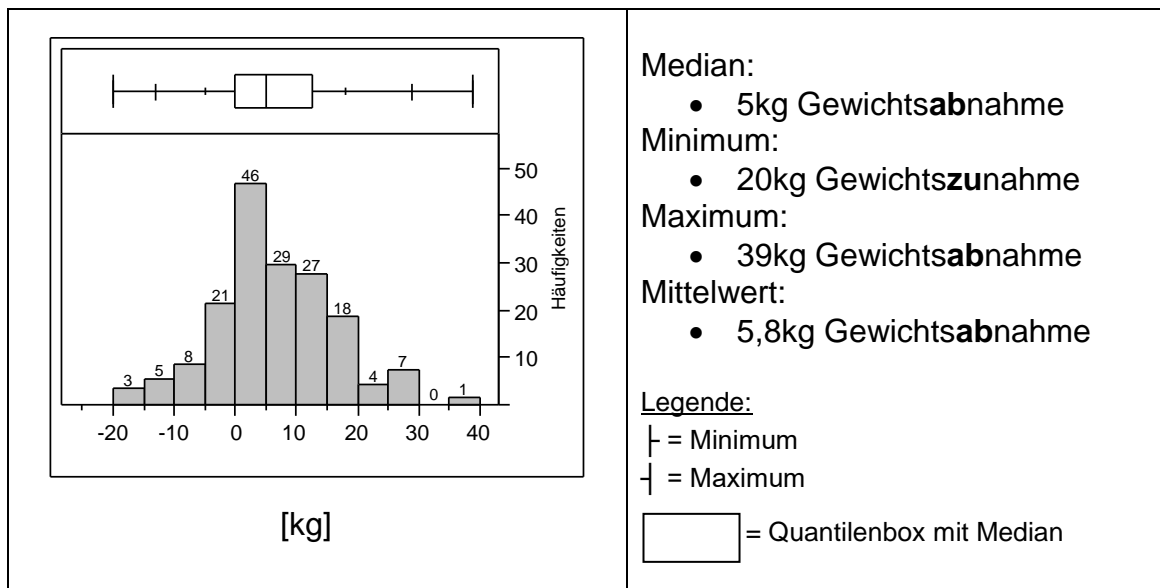
Ein besonderes Augenmerk wurde auf den Zusammenhang zwischen TC und Veränderungen des Körpergewichts gelegt. Es wurde gezielt die Gewichtsveränderung unter Therapie und bis zum Zeitpunkt der Befragung untersucht. Nahezu alle Patienten ( $n=163/165$ , 99%), welche hierzu Angaben gemacht hatten, entwickelten einen Gewichtsverlust während der Therapiephase. Deskriptiv lassen sich hierzu folgende Ergebnisse darstellen:



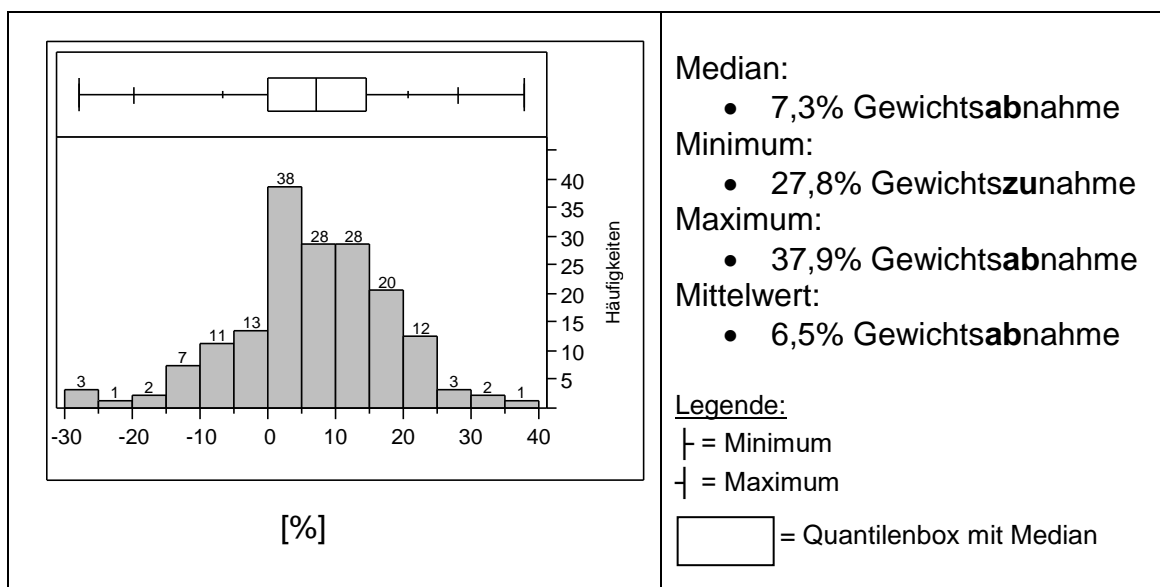
**Abbildung 10: Akuter Gewichtsverlust (Differenz zwischen Ausgangsgewicht und niedrigstem Gewicht unter Therapie in kg)**



**Abbildung 11: Akuter Gewichtsverlust in Prozent zum ursprünglichen Körpergewicht (Differenz zw. Ausgangsgewicht und niedrigstem Gewicht unter Therapie)**



**Abbildung 12: Anhaltender Gewichtsverlust (Differenz zw. Ausgangsgewicht und Gewicht zum Zeitpunkt der Befragung in kg)**



**Abbildung 13: Anhaltender Gewichtsverlust in Prozent zum Körpergewicht (Differenz zw. Ausgangsgewicht und Gewicht zum Zeitpunkt der Befragung)**

Im Median verloren die Patienten unter der Therapie 13kg bzw. 18% ihres Körpergewichts. Der Großteil der Patienten (69%, n=117/169) erreichte auch nach Abschluss der Therapie nicht wieder das Ausgangsgewicht.



In der dichotomen, univariaten Analyse konnte der signifikante Zusammenhang zwischen TC und akutem sowie anhaltendem Gewichtsverlust dargestellt werden:

**Tabelle 7: Univariate Analyse zwischen akuten TC und dem Gewicht**

Einflussgröße Variablen	Häufigkeit der akuten TC in % (n) in der Ausprägung:		Odds ratio	p-Wert
	keine/wenig	mittel/stark		
<b>Allgemeine Faktoren:</b>				
<b>Gewichtsverlust unter Therapie (n=165)</b>				
bis 10kg oder Gewichtszunahme	14% (n=23)	21% (n=34)	2,4	.01
über 10kg	15% (n=24)	51% (n=84)		
<b>Gewichtsverlust unter Therapie (n=165)</b>				
bis 5kg oder Gewichtszunahme	8% (n=13)	8% (n=13)	3,1	.008
über 5kg	21% (n=34)	64% (n=105)		
<b>Gewichtsverlust unter Therapie (n=165)</b>				
bis 10% des ursprünglichen KG oder Gewichtszunahme	9% (n=15)	13% (n=21)	2,2	.05
über 10% des ursprünglichen KG	19% (n=32)	59% (n=97)		
<b>anhaltender Gewichtsverlust (n=169)</b>				
bis 5kg oder Gewichtszunahme	19% (n=32)	35% (n=59)	2,1	.04
über 5kg	9% (n=16)	37% (n=62)		
<b>anhaltender Gewichtsverlust (n=169)</b>				
bis 10% des ursprünglichen KG oder Gewichtszunahme	20% (n=33)	42% (n=71)	1,5	.22
über 10% des ursprünglichen KG	9% (n=15)	30% (n=50)		

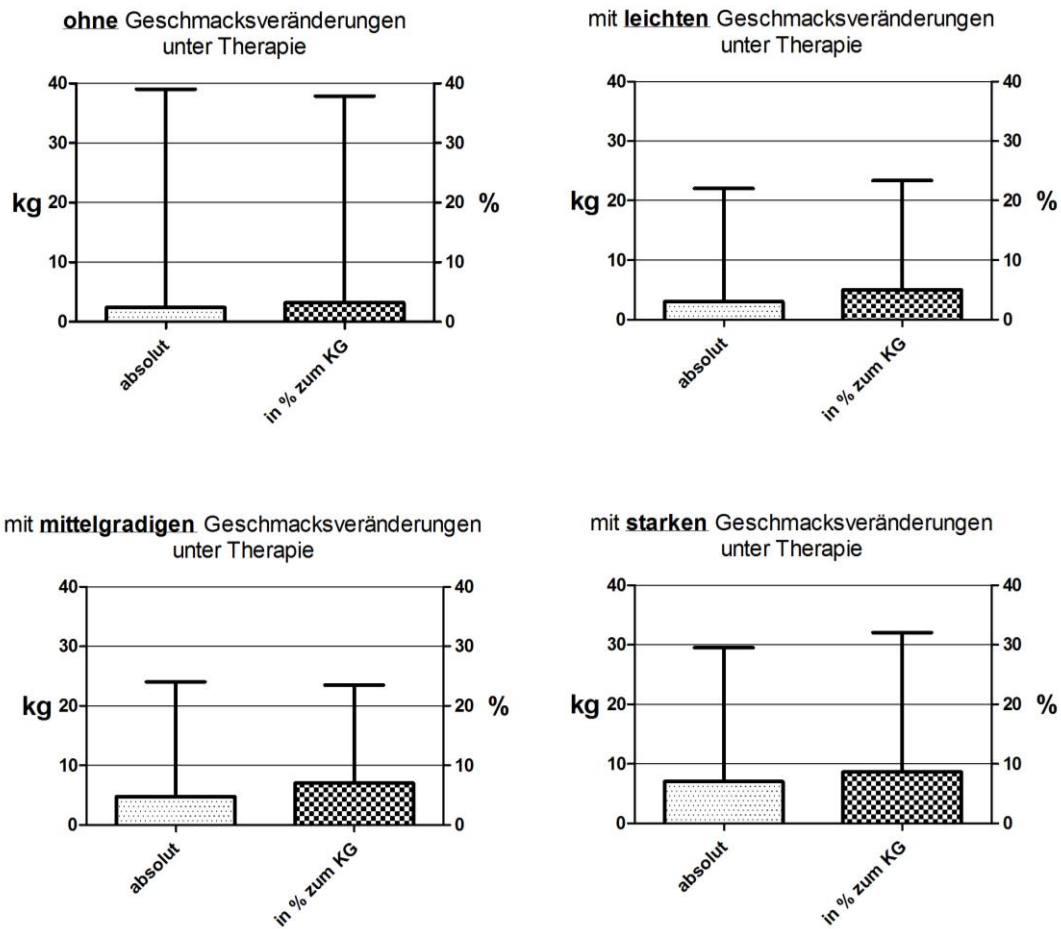
**Tabelle 8: Univariate Analyse zwischen anhaltenden TC und dem Gewicht**

Einflussgröße Variablen	Häufigkeit der akuten TC in % (n) in der Ausprägung:		Odds ratio	p-Wert
	keine/wenig	mittel/stark		
<b>Allgemeine Faktoren:</b>				
<b>anhaltender Gewichtsverlust (n=169)</b>				
bis 5kg oder Gewichtszunahme	46% (n=78)	8% (n=13)	2,2	.04
über 5kg	34% (n=57)	12% (n=21)		
<b>anhaltender Gewichtsverlust (n=169)</b>				
bis 10% des ursprünglichen KG oder Gewichtszunahme	52% (n=88)	9% (n=16)	2,1	.05
über 10% des ursprünglichen KG	28% (n=47)	11% (n=18)		

Akute TC zeigen eine deutliche Korrelation mit dem Gewichtsverlust unter der Therapie, nicht jedoch mit anhaltender Gewichtsreduktion, wenn man den

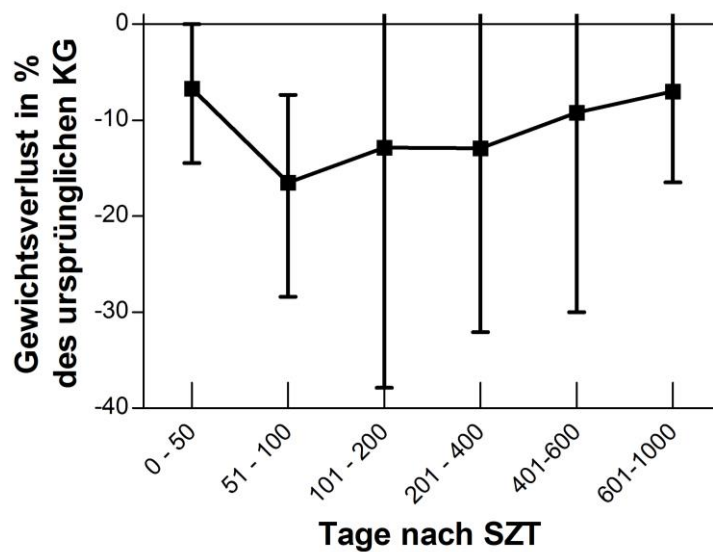
aussagekräftigeren Parameter mit „Gewichtsverlust in Prozent des ursprünglichen Körpergewichts“ betrachtet. Eine Korrelation von anhaltenden TC und anhaltendem Gewichtsverlust steht an der Signifikanzgrenze.

Der anhaltende Gewichtsverlust kann wie folgt in Abhängigkeit vom Ausmaß der unterschiedlich ausgeprägten, akuten TC dargestellt werden:



**Abbildung 14: Anhaltender Gewichtsverlust (Vergleich Gewicht vor Therapie mit Gewicht bei Befragung) nach unterschiedlichem TC-Grading**

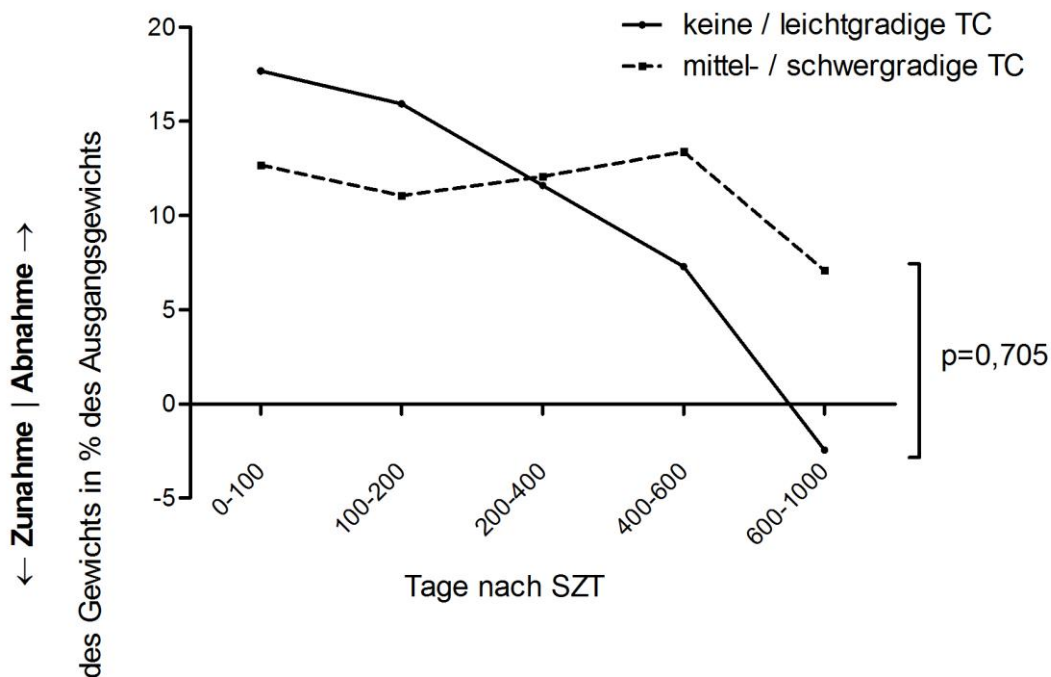
Da jedoch die Zeiträume zwischen Transplantation und Befragung der Patienten stark differieren, muss der Gewichtsverlauf anhand einer Zeitachse genauer betrachtet werden. Der folgenden Grafik können Median und range des Gewichts innerhalb unterschiedlicher Zeitabschnitte nach PBSCT entnommen werden:



**Abbildung 15: Gewichtsreduktion nach PBSCT: Median und range in % des ursprünglichen KG**

Mit einem Median von 16,5% des ursprünglichen Körpergewichts fiel die Gewichtsreduktion am stärksten zwischen Tag 51 und 100 nach SZT aus. Danach nahm das Ausmaß des Gewichtsverlusts im Median wieder ab, d.h. das Gewicht war wieder langsam zunehmend. Generell konnten jedoch ausgeprägte Schwankungen beobachtet werden.

In einem nächsten Schritt wurde der Verlauf der Gewichtsreduktion zwischen Patienten mit keinen/leichtgradigen TC und mittel- bis schwergradigen TC unter der Therapie verglichen:



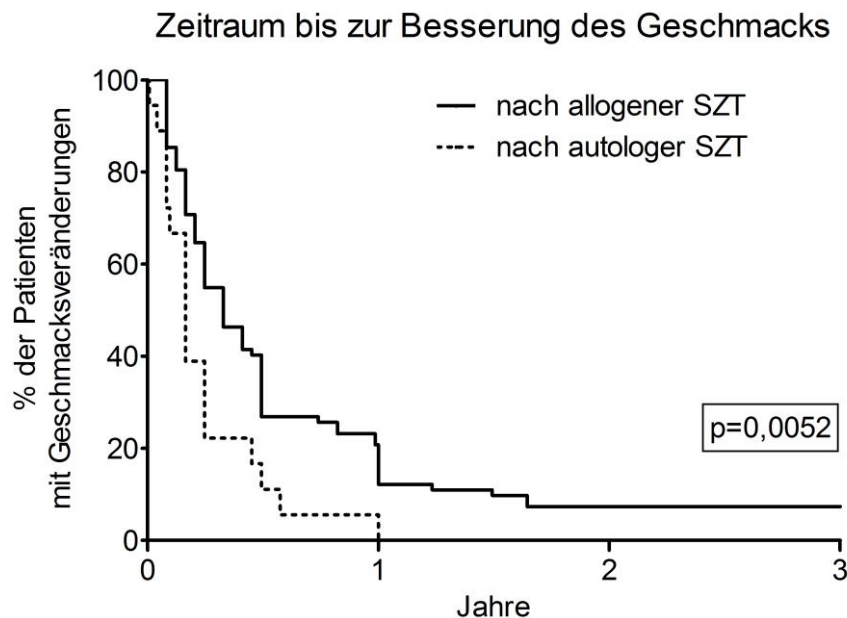
**Abbildung 16: Gewichtsreduktion nach PBSCT in % des ursprünglichen Körpergewichts: Vergleich der unterschiedlichen Ausprägung der akuten TC**

Hierbei zeigte sich, dass das Gewicht im Median stetig wieder zunahm, wenn die Patienten unter nur leichten TC gelitten hatten oder gar keine TC aufwiesen. In einem Zeitraum von 600 bis 1000 Tagen nach Transplantation lag das Gewicht im Median sogar über dem Ausgangsgewicht vor der Erkrankung. Im Gegensatz hierzu blieb das Gewicht bei Patienten mit stärker ausgeprägten TC während der Therapie anhaltend reduziert. Eine leichtgradige Besserung machte sich erst nach 2-3 Jahren bemerkbar. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich hierbei allerdings zu keinem Zeitpunkt (z.B.  $p=0,705$  im Zeitraum 600-1000 Tage nach PBSCT).

### 3.6 Remission von Geschmacksveränderungen

Eine vollständige Remission der akut aufgetretenen TC trat bei 31% der Patienten ein ( $n=43/140$ ). Im Median trat eine Besserung 90 Tage nach der Therapie ein (range 3 – 600 Tage). Die Zeit bis zur Remission unterschied sich hierbei je nach Art der Transplantation. Während es nach autologer

Transplantation im Median 60 Tage bis zu einer Besserung der TC dauerte (range 3 – 365), lag der mediane Zeitraum nach allogener Transplantation bei 120 Tagen (range 30 – 600). Folgende Grafik verdeutlicht den zeitlichen Verlauf der Remission von TC:



**Abbildung 17: Remission der TC: Zeitraum bis zur Besserung des Geschmacks**

In der Grafik wurde berücksichtigt, dass ein Teil der allogenen transplantierten Patienten trotz lange zurückliegender PBSCT zum Zeitpunkt der Befragung eine Besserung verneint hatte. Aus diesem Grund erreicht diese Kurve nicht die X-Achse.

## 4. Diskussion

Auch wenn TSC eine untergeordnete Rolle in der Gesamtheit aller Therapienebenwirkungen in der Behandlung maligner Erkrankungen des blutbildenden Systems einnehmen, so sind sie doch eine häufige Folge von intensiven Therapieregimen und stellen für viele Patienten eine wesentliche Komplikation der Behandlung dar. Die Patienten berichten auch in der Zeit nach Abschluss des stationären Aufenthalts über anhaltende Veränderungen der gustatorischen und olfaktorischen Sinneswahrnehmung, welche eine verminderte Nahrungsaufnahme und eine teilweise erheblich eingeschränkte Lebensqualität nach sich ziehen. Dem behandelnden Arzt steht oftmals keine Lösung für diese Problematik zur Verfügung, da Medikamente zur Linderung oder sogar Beseitigung der TSC nach heutigem Wissensstand nicht bekannt sind. Meist erfolgen lediglich Maßnahmen, die eine suffiziente Nährstoff- und Kalorienzufuhr sicherstellen sollen.

TSC nach Chemotherapie sind bislang nur in wenigen Studien untersucht worden. Ein Großteil der Studien konzentrierte sich hierbei auf eine Mehrzahl der verschiedenen Nebenwirkungen nach Chemotherapie, ohne den Fokus auf die Dysfunktion von Geschmacks- und Geruchswahrnehmung zu legen. Des Weiteren gibt es eine Anzahl von Studien, welche diese Veränderungen lediglich in Verbindung mit bestimmten Entitäten oder einzelnen Zytostatika untersucht haben.

Bernhardson et al., Tishelman C et al. und Rutqvist et al. haben in den Jahren 2007 bis 2009 in drei Studien deskriptiv das Auftreten der TSC sowie zum Teil auch den Zusammenhang zu klinischen oder demografischen Faktoren bei Patienten mit soliden Tumoren (Mamma-Ca, Gastrointestinal-Tumoren, gynäkologischen Tumoren u. a.) untersucht, welche eine konventionelle, aber keine intensive Chemotherapie im Rahmen einer PBSCT erhalten hatten. In einer Studie<sup>12</sup> der genannten Autoren wurden hierbei mittels Fragebogen die Veränderungen bei 518 Patienten untersucht, die eine mindestens 6 Wochen lange, ambulante Chemotherapie erhalten hatten. 75% der Patienten berichteten hierbei über TSC, gehäuft waren dies junge Patienten und

Patienten mit weiblichem Geschlecht. Vormalig aufgetretene SC, wenig Verantwortung bei der Nahrungszubereitung, höhere Ausbildung, Begleitmedikation, Krankenstand, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Depression und orale Nebenwirkungen der Chemotherapie waren signifikant mit der Entwicklung von TSC verknüpft, während Tumorentität und Art der Therapie keinen Einfluss auf die Entstehung von Veränderungen hatten. In unserer Studie nach PBSCT lag die Entwicklung von Geschmacksveränderungen etwas höher bei 81%. Der höhere Anteil von Betroffenen kann mit dem intensiveren Therapiekonzept in unserem Patientenkollektiv erklärt werden. Signifikante Korrelationen zu oralen Nebenwirkungen (Mukositis), Übelkeit und Anorexie zeigten sich auch in unserer Studie. Auch Krankenstand und geringere Verantwortung bei der Nahrungszubereitung waren in unseren Ergebnissen mit Geschmacksveränderungen verknüpft (anhaltende TC, jeweils  $p=0,02$ ). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Bernhardson war es bei uns jedoch ein niedrigerer Ausbildungsstand, welcher signifikant mit akuten SC korrelierte ( $p=0,0002$ ). Alter und Geschlecht zeigten keinen Einfluss auf die Entstehung von TSC, die Parameter Depression und TSC in der Vorgeschichte wurden in unseren Analysen nicht erfasst.

Aus dem oben beschriebenen Patientenkollektiv konnte Bernhardson 2009 eine weitere Publikation<sup>23</sup> veröffentlichen, welche die Patienten nur mit SC, aber ohne TC näher untersuchte. Diese Gruppe umfasste 43 Patienten, von denen alle eine verstärkte Geruchswahrnehmung angaben. Eine Zunahme des Gewichts war bei diesem Kollektiv signifikant häufiger zu beobachten als bei den Patienten mit kombinierten TC und SC, dagegen waren Anorexie und orale Nebenwirkungen seltener vorhanden. In der Auswertung unserer Daten konnten andere Ergebnisse verzeichnet werden, wobei jedoch in unserem Kollektiv mit akuten SC die Patienten mit ebenfalls vorliegenden TC nicht ausgeschlossen wurden. So zeigten die akuten SC (mit und ohne TC) eine signifikante Korrelation sowohl mit Übelkeit ( $p=0,02$ ), Erbrechen ( $p=0,02$ ) und Xerostomie ( $p=0,002$ ) unter Therapie, als auch mit langanhaltenden gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit:  $p=0,004$ , Erbrechen:  $p=0,02$ ). Zudem gaben nur 18% ( $n=20/113$ ) eine Intensivierung des Geruchs an, mehr

Patienten (n=29/113, 26%) beschrieben eine reduzierte Geruchswahrnehmung. Anmerken muss man hierbei jedoch das unterschiedliche Patientenkollektiv: Bernhardson konnte die Daten von 43 Patienten mit SC, aber ohne TC erfassen, unser Patientenkollektiv umfasste lediglich 2 Patienten, welche umschriebene Geruchssinnes- ohne Geschmackssinnesänderungen angaben, so dass eine selektive Auswertung hier keinen Sinn ergab.

In einer früheren, longitudinalen Studie<sup>13</sup> untersuchten Bernhardson et al. 2007 bei einem kleinen Kollektiv aus 21 Patienten mittels Interviews das Auftreten von TSC nach ebenfalls konventioneller Chemotherapie. Das Muster der Veränderungen variierte allerdings im Auftreten und in der Intensität stark und konnte von den Patienten nur unscharf beschrieben werden. Bei allen Studienteilnehmern war eine komplette Remission der Veränderungen nach spätestens 3,5 Monaten zu verzeichnen. In unserer Auswertung zeigte sich eine vollständige Remission der akut aufgetretenen TC zwar nur bei knapp einem Drittel der Patienten (31%, n=43/140) und bei 6 der allogenen transplantierten Patienten war selbst Jahre nach der PBSCT noch eine Persistenz der Geschmacksveränderung zu verzeichnen, aber es muss hierbei der Querschnittscharakter unserer Studie berücksichtigt werden: auch wenn bei Befragung der Patienten die Therapie im Median länger als 2 Jahre zurück lag, wurde doch ein Teil der Patienten vor einer kürzeren Zeitspanne transplantiert, so dass sich keine abschließende Aussage über das Eintreten einer Remission treffen lässt. Zudem muss auf den Unterschied im Hinblick auf die Therapieintensität hingewiesen werden, weshalb ein direkter Vergleich der Zahlen nicht zulässig ist. Der Vergleich der allogenen mit der autolog transplantierten Patientengruppe (siehe Abbildung 17) lässt des Weiteren vermuten, dass sich zumindest nach autologer Transplantation stets eine vollständige Remission der Geschmacksveränderungen und nach alloSCT nur in Einzelfällen eine langjährige oder dauerhafte Beschwerdepersistenz einstellt. Die beschriebenen Studien lassen sich mit unseren Untersuchungen nur im Ansatz vergleichen. Das Patientenkollektiv bei Bernhardson et al. wies mit anderen Entitäten und weniger intensiven Behandlungsregimen vorwiegend abweichende Charakteristika auf<sup>12</sup>. Die Gemeinsamkeit der Studien stellt



jedoch die zytostatische Behandlung von Patienten mit maligner Grunderkrankung dar. Insbesondere die Häufigkeit von Veränderungen der Geschmacks- und Geruchswahrnehmung ist trotz der Unterschiede im Studiendesign und Patientenkollektiv mit unseren Ergebnissen grob vergleichbar: Die Geschmackswahrnehmung im Allgemeinen veränderte sich bei Bernhardson et al. in 67% der Fälle, in unserer Studie bei 82% der Patienten. SC traten bei 49% des Patientenkollektivs auf, in unserer Studie bei 54%. Auch die teilweise dargelegten Zusammenhänge zu verschiedenen Chemotherapietoxizitäten (z.B. Anorexie, Übelkeit, orale Nebenwirkungen wie Mukositis) finden sich in unserer Studie wieder. Der signifikante Einfluss von sozioökonomischen Faktoren, Alter, Geschlecht, Begleitmedikation u. a. konnte in unserer Studie nicht belegt werden (siehe Tabelle 9). Entität und Art der Therapie können wie oben erwähnt nicht zum Vergleich herangezogen werden.

**Tabelle 9: Vergleich der Einflussfaktoren von / auf TC in unserer Studie mit den Daten von Bernhardson et al.: Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy (2008)**

<b>Einflussfaktoren</b>	<b>Bernhardson et al. (TSC)</b>	<b>Unsere Studie (akute TC)</b>
(junges) Alter	p < 0.01	p = 0.15
weibliches Geschlecht	p < 0.01	p = 0.94
höherer Ausbildungsstand	p < 0.01	p = 0.28
Arbeitsverhältnis (derzeitige Krankschreibung)	p = 0.01	p = 0.39
Wohnsituation (mit Kindern)	p < 0.03	p = 0.72
orale Beschwerden (Mukositis)	p < 0.01	p < 0.0001
Übelkeit	p < 0.01	p = 0.004
Anorexie	p < 0.01	p = 0.003
depressive Verstimmung	p = 0.01	N/A

Ein Review<sup>24</sup> zur Dysfunktion von Geschmack und Geruch wurde bereits 2001 von Comeau et al. durchgeführt. Neben anatomischen und physiologischen Aspekten hinsichtlich der Wahrnehmung von Geschmack und Geruch beschreiben die Autoren die Einflüsse von malignen Erkrankungen und deren Behandlung. Es wird u.a. Bezug genommen auf die Studie von Holmes (1993)<sup>11</sup>, in welcher bei 40% der stationär behandelten Tumorpatienten eine Mangelernährung beschrieben wird. Zudem verloren 45% dieser Patienten bis

10% ihres ursprünglichen Körpergewichts, 25% verloren 10 - 20%. Die hierbei zugrunde liegenden Ursachen schätzen Comeau et al.<sup>24</sup> am ehesten multifaktoriell ein: neben unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Zytostatika werden auch Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich, Mundtrockenheit und Begleitmedikamente wie Antibiosen, Bisphosphonate, Schmerzmittel als mitverursachende Faktoren bei der Entstehung von Geschmacks- und Geruchssinnesbeeinträchtigungen vermutet. Im abschließenden Ergebnis erfolgt die Schlussfolgerung, dass gründlichere Untersuchungen der sensorischen Defizite nach Chemotherapie das Ergebnis der Behandlung beeinflussen, die Kosten senken und vor allem die Lebensqualität der Betroffenen verbessern könnten. Im Verlauf wäre es laut der Autoren denkbar, prognostische Parameter für den Aufbau einer zytostatischen Therapie mit einzubeziehen. Gegebenenfalls könnten auch Gegenmaßnahmen zur Minderung der Nebenwirkungen etabliert werden.

Wenn man bedenkt, in welchem Ausmaß sensorische Defizite von Geschmack und Geruch bereits nach konventioneller Chemotherapie auftreten, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass diese Veränderungen bei intensiven Therapieregimen häufiger und stärker ausgeprägt auftreten.

Eine zum Vergleich geeignete Studie<sup>25</sup> wurde von Boer et al. 2010 zu einem Zeitpunkt veröffentlicht, an welchem unsere Untersuchungen noch nicht abgeschlossen waren. Hierbei wurde die Geschmackswahrnehmung bei 61 allogenen transplantierten Patienten untersucht, welche anhand des post-Transplant-Zeitraums in 3 nahezu gleich große Gruppen eingeteilt wurden (bis 150 Tage nach PBSCT, 151 bis 1095 Tage nach PBSCT und mehr als 1095 Tage nach PBSCT). Die Geschmackswahrnehmung wurde im Rahmen einer klinischen Untersuchung mittels süßer, saurer, bitterer und salziger Flüssigkeiten in 3 verschiedenen Intensitäten (hoch, mittel, niedrig) untersucht. Des Weiteren wurde der Speichelfluss gemessen, eine orale Inspektion durchgeführt, ein Fragebogen zur Erfassung von therapieinduzierter Toxizitäten, Nikotin-/Alkoholenuss und Gewichtsverlust eingesetzt und weitere Faktoren wie die chronische GVHD, GVHD-Prophylaxe, Geruchssinn und

Begleitmedikation mit einbezogen, welche zum größten Teil deskriptiv beschrieben wurden. An Ergebnissen konnte die Studie zunächst aufzeigen, dass alle Geschmacksrichtungen von den Patienten erkannt werden konnten. Allerdings konnten süße Flüssigkeiten in den unterschiedlichen Intensitäten in den beiden Gruppen mit länger zurückliegender Transplantation signifikant schwerer differenziert werden. In den gleichen Gruppen war der salzige Geschmack in der Flüssigkeit mit mittlerer Intensität leichter zu erkennen. Die Erfassung eines bitteren Geschmacks in Flüssigkeiten mit niedriger Intensität des Bitterstoffes war in allen Patientengruppen nahezu nicht möglich. Die chronische GVHD zeigte keinen Einfluss auf die Geschmackswahrnehmung. Verminderte Speichelproduktion trat signifikant häufiger in den 3 Jahren nach Transplantation auf als im Zeitraum danach. Im Vergleich zu der von uns durchgeführten Studie wird in der Publikation von Boer et al. der Schwerpunkt auf eine deskriptive Beschreibung der gastrointestinalen Begleiterscheinungen gelegt, z. T. mit Darstellung der Unterschiede zwischen den 3 Patientenkohorten. So traten gastrointestinale Beeinträchtigungen mit Übelkeit bei 30%, Erbrechen bei 18% und Xerostomie bei 56% der Patienten auf. TC gaben 61% der Patienten an und SC 48%. Auch ein Gewichtsverlust mit einem Median von 8kg wurde bei 59% der Studienteilnehmer registriert. Die Autoren verzichteten jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl auf eine Berechnung der Korrelationen von TC mit möglichen Einflussfaktoren (Patientencharakteristika, Therapienebenwirkungen, verabreichte Medikamente, Grunderkrankung, Art der Stammzelltransplantation, etc.). Die Auswertung unserer Daten lag schwerpunktmäßig darin, mögliche Korrelationen von Begleitfaktoren auf TSC und Zusammenhänge zwischen TSC und Gewichtsverlust darzustellen. Hinsichtlich unserer deskriptiven Auswertung konnten wir TSC bei einem größeren Patientenanteil feststellen: akute Geschmacksveränderungen traten bei 81% auf, anhaltende bei 56% der Patienten. Akute SC gaben 54% der Patienten an, 36% hatten anhaltende Geruchssinnesveränderungen. Ein Gewichtsverlust war bei 99% unserer Patienten im Zeitraum der Therapiephase zu verzeichnen mit 13kg im Median. Auf eine deskriptive Darstellung der Vielzahl der erhobenen, möglichen

Einflussfaktoren wurde in unserer Arbeit verzichtet. Einen Zusammenhang zu GVHD konnten auch wir nicht darlegen.

Die in anderen Studien beschriebene, objektivierbare Veränderung bestimmter Geschmacksrichtungen konnte in unseren Ergebnissen nicht belegt werden. Die Geschmackswahrnehmung der Grundqualitäten süß, sauer, salzig war in unserem Patientenkollektiv gleichwertig verändert (13-17%, n=20-26/152), lediglich die gustatorische Wahrnehmung von Bitterstoffen war weniger häufig betroffen (7%, n=10/152). Zu beachten ist hierbei, dass sich unsere Daten auf die subjektiven Angaben der Patienten stützen und daher auch hier ein Vergleich der Zahlen nur eingeschränkt möglich ist.

In unserer Studie konnte eine Rekrutierung von 181 Patienten erzielt werden. Mit der Größe dieser Fallzahl war eine aussagekräftige Bewertung der erhobenen Daten ausreichend möglich. Allerdings bleibt trotz der großen Fallzahl der unbefriedigende Rücklauf der Fragebögen ein limitierender Faktor der Studie. Hieraus könnte ein „Bias“ entstanden sein, da möglicherweise betroffene Patienten motivierter in der Studienteilnahme gewesen sein könnten. Andererseits könnten Patienten, welche schwere Nebenwirkungen oder Komplikationen von der Behandlung davongetragen haben, weniger fähig gewesen sein, einen mehrseitigen Fragebogen auszufüllen. Auch muss die Einschätzung der Patienten zum Verlauf ihrer TSC mit Vorsicht interpretiert werden, da sich die Angaben der Patienten bezüglich der stärksten Ausprägung der Veränderung auf einen nicht näher definierten Zeitpunkt beziehen. Hierbei hätte ein longitudinales Studiendesign wahrscheinlich wesentlich aussagekräftigere Daten liefern können. Des Weiteren wurde in der Studie auf einige Aspekte nicht ausreichend oder gar nicht eingegangen. So scheint in der Entstehung von TSC auch die Depression eine Rolle zu spielen<sup>12</sup>, zumal Depressionen bei etwa 8 – 15% der hämatoonkologischen Patienten bestehen. TSC, Anorexie und Depression können nicht klar voneinander abgegrenzt werden. Ein validiertes Tool zur Erfassung der Stimmungslage hätte in den Fragebogen gut integriert werden können. Ebenso wurden bis auf die CMV-

Reaktivierung keine Infektionen erfragt, wobei auch diese Nebenwirkung im Rahmen der PBSCT häufig auftritt und durchaus mit anderen Nebenwirkungen in Verbindung stehen könnte. Dass TSC Einfluss auf das Gewicht haben, konnte in der Studie deutlich aufgezeigt werden. Der Gewichtsverlust soll im klinischen Alltag allerdings mit hochkalorischer Kost bis hin zur totalen parenteralen Ernährung aufgefangen werden. Form, Dosierung und Dauer der parenteralen Ernährung wurden in der Studie nicht erfasst, obwohl sie einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung des Körpergewichts haben könnten. Auch eine genaue Aufschlüsselung der verwendeten Zytostatika sowie der Begleitmedikamente hätte eventuell bessere Rückschlüsse auf die Genese von bzw. den Einfluss auf TSC erlaubt.

### *Schlussfolgerung*

Die veränderte Wahrnehmung von Geschmack und Geruch stellt eine häufige Nebenwirkung im Rahmen einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation dar. Während der akuten Phase der Therapie scheinen orale Nebenwirkungen die führenden Ursachen für TSC zu sein. Eine dosisreduzierte Konditionierung kann diese Problematik kaum mindern. Bei der Mehrzahl der Patienten erfolgt eine Remission der Veränderungen, vor allem nach einer autologen Konditionierung. Ein erhöhtes Risiko für anhaltende TC ist nach alloPBSCT gegeben, vor allem in Verbindung mit Xerostomie und einer Immunsuppression mit Tacrolimus oder Steroiden. Die Behandlung mit einer adaptierten Immunsuppression (sofern im Rahmen der Behandlung vertretbar) könnte das Auftreten von TSC mildern. Die Spannweite der klinischen Konsequenzen umfasst Gewichtsverlust, Anorexie, verminderte Lebensqualität und eine reduzierte Wahrscheinlichkeit, den Beruf fortzuführen zu können.

Zur Validierung unserer Ergebnisse wäre eine longitudinale Studie ratsam. Gegebenenfalls könnten hierbei subjektives Empfinden und objektive Prüfung von TSC zu gleichen Anteilen in eine Studie integriert werden. Weitere Faktoren, wie Depressivität, könnten zur besseren Untersuchung der Risikofaktoren erfasst werden.

## 5. Zusammenfassung

Die allogene oder autologe Stammzelltransplantation mit vorangehender Hochdosischemotherapie bzw. Konditionierung stellt eine etablierte und erfolgreiche Behandlungsoption bei einem Teil maligner hämatologischer Erkrankungen dar. Im Rahmen der Behandlung tritt jedoch eine Vielzahl unterschiedlicher Nebenwirkungen und Komplikationen auf. Obwohl eine große Anzahl von Patienten über Geschmacks- und Geruchssinnesveränderungen berichtet, ist diese Symptomatik bislang in nur wenigen klinischen Arbeiten untersucht worden. Wir führten daher eine Studie am Universitätsklinikum Tübingen durch, welche zum Ziel hatte, die Häufigkeit von Geschmacks- und Geruchssinnesveränderungen aufzuzeigen, aber auch mögliche Einflussfaktoren und Folgen zu eruieren und somit die klinische Bedeutung darzulegen.

Die anonymisierte Datenerfassung dieser Querschnittsstudie erfolgte mittels Fragebogen mit 61 Fragen, welcher an die Patienten der Ambulanz und Tagesklinik der Medizinischen Klinik für Onkologie, Hämatologie, Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie verteilt wurde. Weitere Informationen wurden den entsprechenden Krankenakten entnommen. Erfasst wurden neben dem Vorhandensein und der Stärke der Ausprägung von akuten TSC während der Therapiephase sowie anhaltenden TSC zum Zeitpunkt der Befragung auch allgemeine und soziodemographische Angaben, Therapieebenenwirkungen, Folgekomplikationen, Therapieeigenschaften und das Körpergewicht zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor, unter und nach der Therapie. Mit Unterstützung durch das Institut für Epidemiologie und angewandte Biometrie in Tübingen erfolgte eine Datenerfassung und –auswertung.

Es nahmen 181 Patienten (110 Männer, 71 Frauen) an der Studie teil, das Alter lag zwischen 20 und 79 Jahren und die Befragung erfolgte im Median 25 Monate nach der Stammzelltransplantation. Leukämien (n=72), Lymphome (n=29) und CMPN (n=32) waren die häufigsten Grunderkrankungen. Darüber hinaus wurden 10 Patienten mit MDS und 38 Patienten mit anderen Hämoblastosen eingeschlossen. Akute Geschmackssinnesveränderungen unter der Therapie gaben 81% der Patienten an, davon waren bei 67% die

Veränderungen schwergradig ausgeprägt und 56% der Patienten beschrieben eine anhaltende Einschränkung bis zum Zeitpunkt der Befragung. Akute TC zeigten eine signifikante Korrelation mit gastrointestinalen Nebenwirkungen unter der Therapie wie höhergradiger Übelkeit ( $p=.004$ ), Xerostomie ( $p=.02$ ) und Mukositis ( $p<.0001$ ) und Folgen der Therapie wie Fatigue ( $p=.0008$ ), Anorexie ( $p=.003$ ), und Übelkeit ( $p<.0001$ ) in jeweils intensiverer Ausprägung. Auch die anhaltenden TC zeigten einen signifikanten Zusammenhang zu Therapiefolgen, darüber hinaus aber auch zur Applikation von Immunsuppressiva ( $p=.04$ ), hierunter v.a. Steroide ( $p=.02$ ) und Tacrolimus ( $p=.001$ ), nicht jedoch zum Auftreten einer GVHD (akute GVHD:  $p=.18$ ; chronische GVHD:  $p=.31$ ).

Hinsichtlich der Remission von Geschmackssinnesveränderungen zeigte sich bei autolog transplantierten Patienten eine schnellere und v.a. komplette Besserung bis maximal ein Jahr nach PBSCT. Nach allogener Transplantation waren die TC langsamer rückläufig und persistierten bei einem Teil der Patienten noch über Jahre hinweg ( $p=.005$ ).

Geruchssinnesveränderungen während der akuten Therapiephase lagen bei 54% der Patienten vor (hiervon 43% mit schwergradiger Ausprägung). Etwa ein Drittel (36%) schilderte anhaltende Störungen der Geruchsempfindung. Auch akute SC gingen signifikant mit stärker ausgeprägten Therapienebenwirkungen (Übelkeit:  $p=.02$ ; Erbrechen:  $p=.02$ ; Xerostomie:  $p=.002$ ) und Therapiefolgen (Fatigue:  $p=.003$ ; Übelkeit:  $p=.004$ ; Erbrechen:  $p=.02$ ) einher. Anhaltende SC zeigten nur wenige signifikante Korrelationen wie mit höhergradig ausgeprägter Xerostomie unter Therapie ( $p=.007$ ) und fehlender Remission der Xerostomie nach Therapieende ( $p=.03$ ).

Ein besonderes Augenmerk wurde auch auf die Veränderungen des Körpergewichts unter der Therapie und nach dem Therapieende gelegt. Der stärkste Gewichtsverlust trat im Zeitraum zwischen 50 und 100 Tagen nach PBSCT auf. Eine signifikante Korrelation konnte sowohl zwischen akuten als auch anhaltenden TC und dem Verlust von Körpergewicht aufgezeigt werden. Stärker ausgeprägte akute TC gingen mit einem größeren Gewichtsverlust einher. Gewichtsverlust unter ausgebliebenen oder leichtgradigen TC zeigte

eine bessere Remissionstendenz als unter mittel- bis hochgradigen TC (p allerdings nicht signifikant).

Andere Studien belegen ebenfalls den Zusammenhang von TSC mit oralen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Mukositis oder Anorexie. Allerdings erfolgte in anderen Studien meist nur der Einschluss von Patienten nach Behandlung mit konventioneller Chemotherapie, während in unserer Studie speziell das Kollektiv nach Hochdosis-Chemotherapie und PBSCT untersucht worden war. So ließe sich auch erklären, dass anders als in früheren Arbeiten in unserem Kollektiv keine vollständige Remission der TC verzeichnet werden konnte.

Es müssen jedoch auch Einschränkungen unserer Arbeit genannt werden: So war der Rücklauf der Fragebögen mit 62% deutlich eingeschränkt, Fragen zu Geschmacks- oder Geruchssinnesänderungen bezogen sich nicht auf einen zuvor genau definierten Zeitpunkt und einige mögliche Einflussfaktoren wie Depression und Infektion/Sepsis hinsichtlich TSC oder hochkalorische Kost und parenterale Ernährung hinsichtlich Gewichtsverlust wurden nicht oder nur unzureichend erfasst. Ein longitudinales Studiendesign hätte hier ggf. bessere Daten liefern können.

Dennoch konnte dargelegt werden, in welchem hohen Ausmaß TSC unter und nach der Therapie mit HD-Chemotherapie und PBSCT auftreten. Eine dosisreduzierte Konditionierung kann diese Nebenwirkung kaum mildern. Nach alloPBSCT ist das Risiko erhöht an bleibender Einschränkung der Geschmackswahrnehmung zu leiden. Eine Anpassung der Immunsuppression könnte unter Umständen das Auftreten von TSC mildern, wobei die Behandlung der Grunderkrankung stets im Vordergrund steht. Weiterführende Untersuchungen könnten Ergebnisse liefern, durch welche die Therapie der Grunderkrankung und der unerwünschten Nebenwirkungen bzw. Komplikationen ggf. angepasst werden könnte.



## 6. Literaturverzeichnis

1. Palumbo, A. & Anderson, K. Multiple myeloma. *The New England journal of medicine* **364**, 1046-1060 (2011).
2. Witzens-Harig, M., *et al.* Current treatment of mantle cell lymphoma: results of a national survey and consensus meeting. *Annals of hematology* **91**, 1765-1772 (2012).
3. Philip, T., *et al.* Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine* **333**, 1540-1545 (1995).
4. Schmitz, N., *et al.* Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* **359**, 2065-2071 (2002).
5. Beyer, J., *et al.* Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* **24**, 878-888 (2013).
6. Basara, N., *et al.* Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K* **23**, 635-640 (2009).
7. Gökbüget, N. & Hoelzer, D. HSCT for acute lymphoblastic leukaemia in adults. *The EBMT Handbook: Haematopoietic Stem Cell Transplantation* **5**, 373-378 (2008).
8. San Miguel, J.F. Relapse/Refractory myeloma patient: potential treatment guidelines. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **27**, 5676-5677 (2009).
9. van Kampen, R.J., *et al.* Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **29**, 1342-1348 (2011).
10. Trotti, A., *et al.* CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in radiation oncology* **13**, 176-181 (2003).
11. Holmes, S. Food avoidance in patients undergoing cancer chemotherapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* **1**, 326-330 (1993).
12. Bernhardtson, B.M., Tishelman, C. & Rutqvist, L.E. Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* **16**, 275-283 (2008).

13. Bernhardson, B.M., Tishelman, C. & Rutqvist, L.E. Chemosensory changes experienced by patients undergoing cancer chemotherapy: a qualitative interview study. *Journal of pain and symptom management* **34**, 403-412 (2007).
14. Lenssen, P., *et al.* Prevalence of nutrition-related problems among long-term survivors of allogeneic marrow transplantation. *Journal of the American Dietetic Association* **90**, 835-842 (1990).
15. Mattsson, T., *et al.* Alterations in taste acuity associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* **21**, 33-37 (1992).
16. Iestra, J.A., Fibbe, W.E., Zwinderman, A.H., van Staveren, W.A. & Kromhout, D. Body weight recovery, eating difficulties and compliance with dietary advice in the first year after stem cell transplantation: a prospective study. *Bone marrow transplantation* **29**, 417-424 (2002).
17. Epstein, J.B., *et al.* Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation* **30**, 785-792 (2002).
18. Bacigalupo, A. Third EBMT/AMGEN Workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem cell transplants (RIC-HSCT), and panel consensus. *Bone marrow transplantation* **33**, 691-696 (2004).
19. Glucksberg, H., *et al.* Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* **18**, 295-304 (1974).
20. Przepiorka, D., *et al.* 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone marrow transplantation* **15**, 825-828 (1995).
21. Shulman, H.M., *et al.* Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *The American journal of medicine* **69**, 204-217 (1980).
22. Filipovich, A.H., *et al.* National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **11**, 945-956 (2005).
23. Bernhardson, B.M., Tishelman, C. & Rutqvist, L.E. Olfactory changes among patients receiving chemotherapy. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society* **13**, 9-15 (2009).
24. Comeau, T.B., Epstein, J.B. & Migas, C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* **9**, 575-580 (2001).
25. Boer, C.C., Correa, M.E., Miranda, E.C. & de Souza, C.A. Taste disorders and oral evaluation in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation* **45**, 705-711 (2010).

## 7. Anhang

### Anhang 1: Fragebogen

Heutiges Datum: _____		Geburtsdatum: _____		
Größe: _____ cm		Geschlecht:	<input type="checkbox"/> männlich	
			<input type="checkbox"/> weiblich	
Gewicht aktuell: _____ kg		Gewicht vor 6 Monaten: _____ kg		
Ausgangsgewicht (Gewicht vor Erkrankungsbeginn): _____ kg		Niedrigstes Gewicht unter Therapie: _____ kg		
<b>Allgemeine Angaben:</b>				
Sie leben im Haushalt:	<input type="checkbox"/> alleine	Derzeitiges Arbeitsverhältnis:	<input type="checkbox"/> Vollzeit	Erlerner Beruf: _____
	<input type="checkbox"/> mit Lebenspartner		<input type="checkbox"/> Teilzeit	
	<input type="checkbox"/> mit Kindern		<input type="checkbox"/> Krankenstand	Ausgeübter Beruf: _____
	<input type="checkbox"/> mit Eltern(teil)		<input type="checkbox"/> nicht berufstätig	
<b>Nahrungsgewohnheiten:</b>				
Welcher der drei Aussagen trifft am ehesten auf Sie zu?	<input type="checkbox"/> Ich lege großen Wert auf gutes Essen, (gehe gerne in gute Restaurants, koche gerne aufwendige Menüs). Ein gutes Essen kann der Höhepunkt meines Tages sein.			
	<input type="checkbox"/> Ich esse gerne, andere Dinge sind mir aber wichtiger.			
	<input type="checkbox"/> Ich konzentriere mich auf andere Beschäftigungen. Essen dient vor allem der Nahrungsaufnahme und sollte schnell gehen.			
Wer kocht oder richtet Ihr Essen?	<input type="checkbox"/> Ich bereite mein Essen selbst			
	<input type="checkbox"/> Mein Lebenspartner/Angehöriger			
	<input type="checkbox"/> Essen auf Rädern/Pflegedienst/Sozialdienst			
Wie schätzen Sie die verzehrte Nahrungsmenge ein?	<input type="checkbox"/> Ich esse mehr als vor der Therapie			
	<input type="checkbox"/> Ich esse genauso viel wie vorher			
	<input type="checkbox"/> Ich esse etwas weniger, es reicht aber			
	<input type="checkbox"/> Ich esse viel zu wenig			
Nehmen Sie Zusatznahrung/Trinknahrung ein („Astronautenkost“)?		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
<b>Sport:</b>				
Haben Sie vor der Erkrankung Sport getrieben?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	Wie viele Stunden pro Woche? _____ Stunden	
Welche Sportarten? _____				

Treiben Sie jetzt Sport?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Wie viele Stunden pro Woche? _____ Stunden
Halten Sie sich für sportlich?	<input type="checkbox"/> Ich bin völlig unsportlich	<input type="checkbox"/> Ich bin sportlich
	<input type="checkbox"/> Ich bin nur wenig sportlich	<input type="checkbox"/> Ich bin sehr sportlich
<b>Müdigkeit/Abgeschlagenheit (fatigue)</b>		
Fühlen Sie sich derzeit müde und abgeschlagen?	<input type="checkbox"/> Keine Abgeschlagenheit	
	<input type="checkbox"/> Ein wenig, ich bewältige aber meinen normalen Tagesablauf wie früher	
	<input type="checkbox"/> Manchmal, ich bin bei einigen Tätigkeiten hierdurch beeinträchtigt	
	<input type="checkbox"/> Sehr, mein Tagesablauf wird durch die Müdigkeit deutlich beeinträchtigt	
	<input type="checkbox"/> Ich bin sehr beeinträchtigt, ich kann das Bett kaum verlassen	
Ruhezeiten (Zeit, welche den Tag über zum Ausruhen im Sitzen oder Liegen verbracht wird):	<input type="checkbox"/> Ich brauche keine Ruhezeiten	
	<input type="checkbox"/> Ich brauche _____ Std. Ruhezeit pro Tag	
<b>Rauchgewohnheiten:</b>		
<input type="checkbox"/> Ich habe noch nie geraucht	<input type="checkbox"/> Ich habe früher geraucht (bis vor _____ Jahren)	<input type="checkbox"/> Ich bin Raucher
<input type="checkbox"/> Zigaretten	<input type="checkbox"/> Zigarre/Zigarillo	<input type="checkbox"/> Pfeife
Stück pro Tag: _____ Stück		Zeitraum in Jahren: _____ Jahre
<b>Alkohol:</b>		
<input type="checkbox"/> Ich trinke keinen Alkohol	<input type="checkbox"/> Ich trinke gelegentlich Alkohol	<input type="checkbox"/> Ich trinke regelmäßig Alkohol
<input type="checkbox"/> Ich halte mich für einen Weinkenner		
Bevorzugte Getränke:		
<input type="checkbox"/> Bier	<input type="checkbox"/> Rotwein	<input type="checkbox"/> Cognac
<input type="checkbox"/> Weißwein	<input type="checkbox"/> Whisky	<input type="checkbox"/> sonstige Spirituosen
<b>Nebenwirkungen (während) der Chemotherapie:</b>		
Litten Sie als Folge der früheren Chemotherapie unter laufender Therapie (d.h. am Tag der Therapie oder den folgenden 8 Tagen danach) an Übelkeit...	<input type="checkbox"/> Ich hatte keine Übelkeit	
	<input type="checkbox"/> Ich hatte leichte Übelkeit ohne Veränderung meiner Essgewohnheiten	
	<input type="checkbox"/> Ich hatte Übelkeit und musste die Nahrungsaufnahme verringern; jedoch kein Gewichtsverlust	
	<input type="checkbox"/> Ich hatte starke Übelkeit, welche stationär mit Infusionen und Sondenkost behandelt werden musste	
... und/oder Erbrechen?	<input type="checkbox"/> Ich musste nicht erbrechen	

	<input type="checkbox"/> Ich musste bis zu _____ mal täglich erbrechen
Haben Sie <u>während</u> der Therapie an Mundtrockenheit gelitten?	<input type="checkbox"/> Ich hatte keine Mundtrockenheit
	<input type="checkbox"/> Ich hatte leichte Mundtrockenheit
	<input type="checkbox"/> Ich hatte starke Mundtrockenheit
	<input type="checkbox"/> Ich hatte starke Mundtrockenheit mit Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme
Haben Sie <u>während</u> der Therapie eine Schleimhautentzündung im Mund bekommen?	<input type="checkbox"/> Ich hatte keine Entzündung
	<input type="checkbox"/> Ich hatte nur eine Rötung der Mundschleimhaut
	<input type="checkbox"/> Ich hatte offene Stellen ohne Blutung
	<input type="checkbox"/> Ich hatte leicht blutende Wunden im Mund
	<input type="checkbox"/> Ich hatte stark blutende Wunden im Mund
<b>Spätfolgen der Chemotherapie:</b>	
Leiden oder litten Sie nach Abschluss der Chemotherapie an Appetitlosigkeit?	<input type="checkbox"/> Ich habe keine Appetitlosigkeit
	<input type="checkbox"/> Ich habe Appetitlosigkeit, habe aber meine Essgewohnheiten nicht verändert
	<input type="checkbox"/> Ich habe Appetitlosigkeit und esse weniger, habe jedoch nicht an Gewicht verloren
	<input type="checkbox"/> Ich habe Appetitlosigkeit und habe an Gewicht verloren
	<input type="checkbox"/> Ich habe Appetitlosigkeit, die verminderte Nahrungsaufnahme musste stationär mit Infusionen und Sondenkost behandelt werden
Haben Sie <u>nach dem Ende</u> der Chemotherapie an Übelkeit gelitten?	<input type="checkbox"/> Ich hatte keine Übelkeit
	<input type="checkbox"/> Ich hatte leichte Übelkeit ohne Veränderung meiner Essgewohnheiten
	<input type="checkbox"/> Ich hatte Übelkeit und musste die Nahrungsaufnahme verringern; kein Gewichtsverlust
	<input type="checkbox"/> Ich hatte starke Übelkeit, welche stationär mit Infusionen und Sondenkost behandelt werden musste
Die Übelkeit war noch etwa _____ Tage/Wochen nach Ende der Chemotherapie vorhanden	
Mussten Sie nach Ende der Therapie erbrechen?	<input type="checkbox"/> Ich musste nicht erbrechen
	<input type="checkbox"/> Ich musste bis _____ mal täglich erbrechen
Das Erbrechen war noch etwa _____ Tage/Wochen nach Ende der Chemotherapie vorhanden	
Litten Sie <u>nach Ende</u> der Therapie an Mundtrockenheit?	<input type="checkbox"/> Ich hatte keine Mundtrockenheit
	<input type="checkbox"/> Ich hatte leichte Mundtrockenheit
	<input type="checkbox"/> Ich hatte starke Mundtrockenheit mit Steigerung der Trinkmenge
	<input type="checkbox"/> Ich hatte sehr starke Mundtrockenheit mit Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme
Die Mundtrockenheit	<input type="checkbox"/> hält weiter an





**Anhang 2:** Liste zur Datenerfassung aus Patientenakte

Diagnose	<input type="checkbox"/> AML	<input type="checkbox"/> niedrigmaligne BNHL
	<input type="checkbox"/> ALL	<input type="checkbox"/> MDS
	<input type="checkbox"/> hochmaligne BNHL	<input type="checkbox"/> MPS
	<input type="checkbox"/> hochmaligne TNHL	<input type="checkbox"/> andere
Datum der Erstdiagnose	_____	
Datum der Stammzellrückgabe	_____	
Niedrigster Karnofsky-Index unter Therapie	_____	
Gewicht bei Krankheitsbeginn	_____	
Gewicht bei Therapieende	_____	
Stadium bei Transplantation	<input type="checkbox"/> komplette Remission	<input type="checkbox"/> partielle Remission
	<input type="checkbox"/> keine Remission	
Aktuelles Stadium	<input type="checkbox"/> in Remission	
	<input type="checkbox"/> nicht in Remission/Rezidiv	
Anzahl applizierter Therapieregime vor Transplantation	_____	
Hierbei verwendete Substanzen	_____	
CMV-Reaktivierung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Konditionierungsregime	<input type="checkbox"/> Bu/Cy	<input type="checkbox"/> Flu/Mel
	<input type="checkbox"/> Flu/Thio/Mel	<input type="checkbox"/> TBI/Cy
	<input type="checkbox"/> FLAMSA	<input type="checkbox"/> TBI/VP-16
	<input type="checkbox"/> Flu/Bu	<input type="checkbox"/> anderes
Akute GVHD	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	Stadium: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV	
Chronische GVHD	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	limited, Stadium: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III	
	extensive, Stadium: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III	
Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Transplantation	_____	
Applizierte Immunsuppressiva	<input type="checkbox"/> Tacrolimus	<input type="checkbox"/> CSA
	<input type="checkbox"/> Mycophenolat-mofetil	<input type="checkbox"/> Steroide
	<input type="checkbox"/> andere/zusätzliche	
Antibiotika-Prophylaxe	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein



## 8. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie an der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Dr. Frank Mayer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Jörg T. Hartmann, Dr. rer. nat. Silke Schwarz, Prof. Dr. W. Bethge und Dr. B. Federmann.

Die Datenerhebung erfolgte durch mich mit der Unterstützung durch die o.g. Personen.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich nach Beratung durch das Institut für Epidemiologie und angewandte Biometrie (Dr. G. Blumenstock).

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Dr. Mayer verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Hamburg, den

.....

Unterschrift

## **9. Danksagung**

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Mayer, bei Herrn Prof. Dr. Bethge, Frau Dr. Federmann, Herrn Dr. Blumenstock und dem Team der Tagesklinik und Ambulanz der II. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen für die Unterstützung bei der Vorbereitung und Durchführung der Studie.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Mayer und Prof. Dr. Oechsle für die Unterstützung bei der Erstellung der Dissertationsschrift.

Einen besonderen Dank möchte ich meinen Eltern aussprechen für ihre großartige Unterstützung während meiner gesamten Ausbildungszeit.