

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin VI
Schwerpunkt: Psychosomatische Medizin & Psychotherapie

**Psychoonkologische Belastung bei allogener
Stammzelltransplantation:
Verlauf und Prädiktoren von Distress, Depressivität
und Lebensqualität**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Waitzmann, Daniel Alexander

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Teufel

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Schittenhelm

Tag der Disputation: 28.08.2019

„Denn alles Interesse für Tod und Krankheit ist nichts als eine Art von Ausdruck für das
am Leben“

Thomas Mann, *Der Zauberberg*

„Aber die Geschichte der Leukämie – die Geschichte des Krebses – ist nicht die Geschichte von Ärzten, die kämpfen und überleben und von einer Institution zur anderen ziehen. Sie ist die Geschichte der Patienten, die kämpfen und überleben und von einem Aufbäumen der Krankheit zum nächsten ziehen. Widerstandskraft, Erfindungsreichtum und Überlebensfähigkeit: diese Eigenschaften, die häufig großen Ärzten zugeschrieben werden, sind in Wahrheit gespiegelte Eigenschaften; zuerst bringen die Patienten sie auf, die mit Krankheit kämpfen, und danach erst werden sie von jenen gespiegelt, die sie behandeln. Wenn die Geschichte der Medizin anhand der Geschichte der Ärzte erzählt wird, so deshalb, weil deren Beitrag anstelle des wesentlich größeren Heldentums ihrer Patienten steht.“

Siddhartha Mukherjee, *The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer*

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1. Einleitung	1
1.1 Psychoonkologie und die Interaktion von Krebs und Psyche	2
1.1.1 Definition der Psychoonkologie	2
1.1.2 Die Entstehung und Etablierung der Psychoonkologie	2
1.1.3 Das Erfassen psychoonkologischer Belastung.....	4
1.1.4 Die Bedeutung einer Krebsdiagnose für den Patienten.....	7
1.1.5 Distress bei Krebserkrankungen.....	8
1.1.6 Depressivität bei Krebserkrankungen	9
1.2 Stammzelltransplantation und ihre Indikationen	10
1.2.1 Definition und Formen von Stammzelltransplantationen	10
1.2.2 Die Geschichte allogener Stammzelltransplantation	13
1.2.3 Indikationen allogener Stammzelltransplantationen.....	14
1.2.4 Ablauf allogener Stammzelltransplantationen	22
1.2.5 Komplikationen allogener Stammzelltransplantationen	24
1.3 Beteiligte der Forschungskooperation.....	29
1.4 Studienziele und Hypothesen	30
2. Material und Methoden	31
2.1 Studiendesign.....	31
2.2 Patientenkollektiv	31
2.3 Die Datenerhebung	33
2.4 Einteilung der Patienten.....	35
2.4.1 Einteilung nach Diagnose	35

2.4.2	Einteilung nach Konditionierungsschema	35
2.5	Messinstrumente	37
2.5.1	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).....	37
2.5.2	Hornhheider Screening-Instrument (HSI)	37
2.5.3	EORTC-QLQ-C30	38
2.5.4	Ultra-Kurz-Screening-Instrumente	39
2.6	Statistische Auswertung.....	41
3.	Ergebnisse	43
3.1	Deskriptive Ergebnisse	43
3.1.1	Klinische Patientendaten.....	43
3.1.2	Soziodemographische Patientendaten	45
3.2	Mittelwertverläufe der psychoonkologischer Belastung	46
3.2.1	Distress (DT)	46
3.2.2	Distress (HSI)	48
3.2.3	Depressivität (PHQ-2).....	49
3.2.4	Lebensqualität (EORTC).....	50
3.3	Behandlungsindikation mit einzelnen Messinstrumenten	51
3.4	Differenzielle Unterschiede des Zeitverlaufs	53
3.4.1	Distress (DT)	53
3.4.2	Distress (HSI)	53
3.4.3	Depressivität (PHQ-2).....	53
3.4.4	Lebensqualität (EORTC).....	54
3.5	Vergleich von Patientengruppen.....	54
3.5.1	Alter	55
3.5.2	Geschlecht	56
3.5.3	Hämatologische Grunderkrankung	57
3.5.4	Vortransplantationen	59

3.5.5	Konditionierung.....	61
3.5.6	akute Graft-versus-Host-Disease	62
3.5.7	Vorhersage von Distress und Depressivität	63
4.	Diskussion	66
4.1	Diskussion der Methoden	66
4.2	Diskussion der Ergebnisse	67
4.2.1	Diskussion der psychoonkologischen Belastung im Verlauf	67
4.2.2	Diskussion der Ergebnisse von Patientengruppen	74
4.4	Stärken und Schwächen der Studie.....	80
5.	Zusammenfassung.....	82
6.	Literaturverzeichnis	85
7.	Anhang	99
8.	Erklärungen zum Eigenanteil.....	103
9.	Danksagung.....	104

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Modell psychosozialer Betreuung in der Krebsbehandlung	6
Abbildung 2. Entwicklung der Fallzahlen allogener SZT in Deutschland.....	12
Abbildung 3. Indikationen von allogenen SZT in Deutschland	15
Abbildung 4. Ablauf einer Stammzelltransplantation.	22
Abbildung 5. Phasenabhängige Komplikationen einer allogenen SZT.	25
Abbildung 6. Rekrutierung der Patienten.....	34
Abbildung 7. Einteilung der Konditionierungsregime	36
Abbildung 8. Verlauf Distress (DT).	47
Abbildung 9. Verlauf Distress (HSI).....	49
Abbildung 10. Verlauf Depressivität (PHQ-2).....	50
Abbildung 11. Verlauf Lebensqualität (Role und Emotional Function, EORTC).	51
Abbildung 12. Korrelation von Alter zu Studienbeginn und Distress zu T1.	55
Abbildung 13. Distress und Geschlecht zu T0 und T1.	56
Abbildung 14. Depressivität und Geschlecht zu T0, T2 und T3.	57
Abbildung 15. Distress und Diagnosen zu T0-T3.	58
Abbildung 16. Depressivität und Diagnosen zu T0, T2 und T3.....	59
Abbildung 17. Distress und Vortransplantationen zu T0, T1 und T3.	60
Abbildung 18. Role Function (EORTC) und Vortransplantationen zu T0, T2 und T3.....	61
Abbildung 19. Distress und Konditionierung zu T0, T1, T2 und T3.	62
Abbildung 20. Distress/ Depressivität und aGvHD zu T3.	63
Abbildung 21. Streudiagramm Distress.....	64
Abbildung 22. Streudiagramm Depressivität.	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einsatz der Messinstrumente zu den Messzeitpunkten T0-T3.....	33
Tabelle 2 Patientenkollektiv zu den Messzeitpunkten T0-T3.....	34
Tabelle 3 Soziodemographische Daten der Patienten	43
Tabelle 4 Klinische Daten der Patienten	45
Tabelle 5 Problemfelder des DT zu einzelnen Messzeitpunkten	47
Tabelle 6 Behandlungsindikation der Messinstrumente DT, HSI und PHQ-2	52
Tabelle 7 Darstellung der Spearman-Rang-Korrelation von Alter und Distress (DT)	56

Abkürzungsverzeichnis

AA	aplastische Anämie. SAA (schwere AA), vSAA (sehr schwere AA)
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
ATG	Antithymozytenglobulin
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
CML	chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalovirus
DB	Distress Barometer
DT	Distress Thermometer
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
EORTC-QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire der European Organization for Research and Treatment of Cancer
ePOS	elektronisches psychoonkologisches Screening
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor
GvHD	Graft-versus-Host-Disease. aGvHD (akut), cGvHD (chronisch).
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-D/A	Subskala „Angst“
HADS-D/D	Subskala „Depressivität“
HF	Hornheider Fragebogen
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSC	hämatopoetische Stammzellen
HSI	Hornheider Screening-Instrument
IPOS	International Psycho-Oncology Society
IPSS	International Prognostic Scoring System
MA	myeloablative conditioning
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MM	Multiple Myelom

MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPN	Myeloproliferativen Neoplasien
MTX	Methotrexat
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
NMA	Non-myeloablative conditioning
OMF	Osteomyelofibrose
PHQ	Patient Health Questionnaire
PRIME-MD	Primary Care Evaluation of Mental Disorders
RIC	reduced intensity conditioning
SZT	Stammzelltransplantation
T1-T4	Messzeitpunkte der Studie
TBI	Total body irradiation
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
ZVK	zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

Stammzelltransplantationen (SZT) gelten heutzutage als Therapiestandard für ein weites Spektrum an Krankheiten, insbesondere für Störungen der Hämatopoese oder maligne hämatologische Erkrankungen (Braamse et al., 2012; Gratwohl et al., 2010; Copelan, 2006; Ljungman et al., 2010). Die ständige Weiterentwicklung ihrer Technik, neue Indikationen (Gratwohl et al., 2010) und Millionen registrierte, potentielle Spender führten über die letzten Jahre zu einer Expansion in ihrer Anwendung (Braamse et al., 2012; Gratwohl et al., 2010). Allein in Deutschland sind ca. 7 800 000 potentielle Spender registriert (Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland, 2018), weltweit sind es sogar ca. 31 800 000 (Bone Marrow Donors Worldwide, 2018). Weil das Verfahren ein Beispiel von hoch spezialisierter und kostenintensiver Medizin darstellt, ist bis zu diesem Tage ein Einsatz hauptsächlich in Ländern mit hohem Bruttonationaleinkommen, hohen staatlichen Gesundheitsausgaben und einer hohen Dichte an Spezialisten und Spezialzentren möglich. Obgleich das Verständnis und die Techniken der SZT stetig zunehmen, bleibt sie nach wie vor mit erhöhter Morbidität und Mortalität (Gratwohl et al., 2010) sowie einer enormen psychischen Belastung assoziiert.

Wir sind heute also in der Lage durch eine immer besser entwickelte Medizin mit Therapien wie der SZT oder neuen Chemotherapie-Regimen das Leben der onkologischen Patienten zu verlängern, vergessen hierbei aber folgewidrig auch den Aspekt der Lebensqualität zu adressieren (Dolbeault, Szporn & Holland, 1999; Fann, Ell & Sharpe, 2012).

In dieser Dissertation soll mithilfe einer prospektiven Studie die psychoonkologische Belastung im Verlauf einer allogenen SZT ermittelt werden. Ein Augenmerk liegt dabei sowohl auf gesteigertem Distress bzw. gesteigerter Depressivität und reduzierter Lebensqualität der Patienten zu einzelnen Zeitpunkten der Therapie, als auch auf besonders belasteten Patientengruppen. Im Folgenden sollen zunächst die Anwendungsbereiche und die Entwicklung der Psychoonkologie beleuchtet werden. Unabdingbar für das Verständnis über die Belastungssituation der Patienten ist weiterhin die Betrachtung des

Verfahrens selbst sowie seiner häufigsten Indikationen. Außerdem soll ein kurzer Überblick über den Stand der Forschung gegeben und eigene Ziele und angenommene Hypothesen aufgelistet werden.

1.1 Psychoonkologie und die Interaktion von Krebs und Psyche

1.1.1 Definition der Psychoonkologie

Die Psychoonkologie oder psychosoziale Onkologie (beide Begriffe sind synonymisch zulässig) ist mittlerweile ein fester Bestandteil der Onkologie (Dolbeault, Szporn & Holland, 1999; Holland, 2003). Sie beschäftigt sich mit den Wechselwirkungen zwischen seelischen, sozialen und körperlichen Einflüssen im Verlauf einer Krebserkrankung (Weis et al., 2007). Dabei besitzt sie prinzipiell zwei Dimensionen. Zum einen die Dimension der psychologischen oder psychosozialen Reaktion der Patienten und ihrer Familie auf die onkologische Erkrankung selbst und zwar unabhängig vom Stadium der Erkrankung. Zum anderen die Dimension psychologischer, sozialer und verhaltensbedingter Faktoren, die eine Auswirkung auf die Krebserkrankung bzw. das Überleben haben. Zentraler Bestandteil ist das „suffering of the mind“, der negative Einfluss einer Krebsdiagnose auf die menschliche Psyche (Holland, 2003).

Heute ist die Psychoonkologie eine ca. 40 Jahre alte Fachdisziplin, die Forschung und Klinik eng miteinander verbindet (Holland, Breitbart, Jacobsen, Loscalzo & Butow, 2015). Sie umfasst dabei Therapeuten unterschiedlicher Fachgebiete, wie Ärzte, Psychologen, Soziologen, Theologen und stellt die notwendige Expertise bereit, die gewonnenen Erkenntnisse in der Behandlung, Prävention und Rehabilitation der Patienten umzusetzen. (Holland, 2003; Weis et al., 2007).

1.1.2 Die Entstehung und Etablierung der Psychoonkologie

Psychologische, soziale und spirituelle Aspekte einer Krebserkrankung wurden über viele Jahre sträflich vernachlässigt (Dolbeault, Szporn & Holland, 1999).

Die Anfänge einer psychoonkologischen Teildisziplin der Onkologie liegen in den 1970er Jahren, nach erfolgreicheren Behandlungsmöglichkeiten und einer breiteren öffentlichen Thematisierung begannen auch die Ärzte offener mit den Patienten über ihre Krebserkrankung zu sprechen. Unterstützt durch die American Cancer Society's wurden erste Studien zu psychischen Auswirkungen bei Krebserkrankungen gemacht. Außerdem erschien 1989 auf Basis solcher Studien und steigender klinischer Erfahrung das erste Handbuch über die Psychoonkologie. Mit der Gründung der International Psycho-Oncology Society (IPOS) 1984 und American Psychosocial Oncology Society (APOS) 1986 folgten umfassendere Fachbücher, wie die erste Ausgabe von ‚Psycho-Oncology‘ (1998). Außerdem befasste sich die Zeitschrift ‚Psycho-Oncology‘ ab 1992 mit psychologischen und sozialen Aspekten der Krebserkrankungen sowie neuen psychoonkologischen Studien (Holland, 2003).

Nach Australien (National Breast Cancer Centre and Cancer Control Initiative, 2003), Großbritannien (National Institute for Clinical Excellence, 2004) und Kanada (Bultz & Carlson, 2006) erhielten die psychosozialen Aspekte der Krebstherapie auch Einzug in die Zielsetzungen des Rates der Europäischen Union. In ihren ‚Council conclusions on reducing the burden of cancer‘ von 2008 wird eine Implementierung von psychosozialer Betreuung in die klinische Krebstherapie, wie auch in die Rehabilitationsmaßnahmen und im gesamten Follow-Up gefordert.

Die multidisziplinär angelegte Krebstherapie muss auch die psychosozialen Bedürfnisse und die Lebensqualität der Patienten miteinbeziehen (Holland, Watson & Dunn, 2011).

Heutzutage wächst die Anzahl an psychoonkologischen Leitlinien und es herrscht ein Konsens, dass die psychosoziale Betreuung Einzug in die klinische Routine erhalten muss (Holland & Weiss, 2008; Holland, Watson & Dunn, 2011; Jacobsen & Wagner, 2012). Klar ist jedoch, dass Leitlinien alleine nicht ausreichen können. Zur Etablierung von psychosozialer Betreuung und psychoonkologischer Therapien müssen hohe Hürden im klinischen Alltag genommen werden. Überfüllte Kliniken, wenig Zeit in den Ambulanzen, schlechte Vergütung für Dienstleistungen im Bereich der psychischen Gesundheit und fehlende Mittel, um tiefergehende Probleme schnell zu erfassen machen es schwierig den psychosozialen Bedürfnissen der Patienten gerecht zu werden (Holland, Watson &

Dunn, 2011). Fann, Ell und Sharpe (2012) sehen die größte Herausforderung deshalb im organisatorischen Bereich der Krebszentren, denen es bisher oftmals nicht gelingt, psychosoziale Betreuung ausreichend zu integrieren und den Patienten anzubieten, die sie benötigen.

Dabei ist ein denkbares Versorgungsmodell recht simpel. Im Zentrum steht ein kontinuierliches Verhältnis von Patient und Arzt, mit kontinuierlicher Begleitung und Erfassung von Belastungen emotionaler oder psychosozialer Art vom Zeitpunkt der Diagnose bis zu palliativer Versorgung und entsprechender Zuweisung an die entsprechenden Fachkräfte (Institute of Medicine, 2008; Holland, Watson & Dunn, 2011; Holland et al., 2013).

Auf ihrem Weltkongress von 2010 empfiehlt die IPOS zudem, neben der Integrierung psychosozialer Aspekte in die tägliche Routine, eine Messung von ‚Distress‘ als 6. Vitalzeichen (Holland, Watson & Dunn, 2011) und folgt hiermit einer Aufforderung von Bultz und Carlson (2005). Durch ein solches Screening von Distress wäre eine schnelle und objektive Einschätzung der Belastung der Patienten möglich.

1.1.3 Das Erfassen psychoonkologischer Belastung

Die Entwicklung der Psychoonkologie wurde auch durch Forschungsarbeiten mit Screeninginstrumenten vorangetrieben, mit deren Hilfe die Auswirkung der Krebserkrankung bzw. Therapie auf den Patienten gemessen und objektiviert werden konnte.

In der letzten Dekade wuchs dabei, angeregt durch zahlreiche Leitlinien, der Einsatz dieser Messinstrumente in der klinischen Praxis (Jacobsen & Donovan, 2015).

Vodermaier, Linden und Siu (2009) geben in ihrer Studie einen systematischen Überblick der eingesetzten Screeninginstrumente für die psychoonkologische Belastung der Krebspatienten. Eine Möglichkeit eine Einteilung bei stetig wachsender Anzahl an Messinstrumenten (Carlson & Bultz, 2003) vorzunehmen, ist deren Länge bzw. Anzahl an abgefragten Items. Kürzere Fragebögen etwa Ultra-Kurz-(1-4 Items) oder Kurz-Screening-Instrumente (5-20 Items) sind schnell abgefragt, gehen aber weniger in die Tiefe und

haben eine geringere Spezifität. Längere Fragebögen (21-50 Items) fragen differenzierter, sind aber zeitaufwändiger (Vodermaier, Linden & Siu, 2009).

Die gängigsten Messinstrumente, um in der psychoonkologischen Praxis Distress, psychische Belastungen, Ängste und Depressionen abzufragen, sind zweifellos das Distress-Thermometer (DT) und die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Kusch & Labouvie, 2013).

Daneben existieren mittlerweile weitere, validierte Screeninginstrumente wie das Patient Health Questionnaire (PHQ), das Hornheider Screening Instrument (HSI), das Brief Symptom Inventory (BSI), das Beck Depression/ Anxiety Inventory (BDI/BAI) und das General Health Questionnaire (GHQ) (Kusch & Labouvie, 2013; Mitchell, 2015).

Um die psychosoziale Betreuung erfolgreich in die Krebstherapie einzubinden, muss jeder Patient auf seinen individuellen Versorgungsbedarf untersucht werden (Fann, Ell & Sharpe, 2012). Empfindet der Patient ein besonderes Maß an Leid oder zeigt erschwerte Anpassung an Erkrankung und Therapie bzw. Reaktionen wie Angst und Depressionen, sind zusätzliche psychosoziale Leistungen nötig (Kusch & Labouvie, 2013). Diese können pharmakologischer oder nicht-pharmakologischer Natur sein und müssen koordiniert und vereinbar mit der Krebsbehandlung erfolgen (Fann, Ell & Sharpe, 2012). Das Institute of Medicine entwickelte 2008 ein einfaches Model (Abbildung 1) und legte hierbei Wert auf das Identifizieren und Adressieren der psychosozialen Patientenbedürfnisse, das Zuführen der richtigen Therapiemöglichkeiten, ein verbessertes Selbst-Management des Patienten und Messungen im Follow-Up (Institute of Medicine, 2008; Holland, Watson & Dunn, 2011; Fann, Ell & Sharpe, 2012).

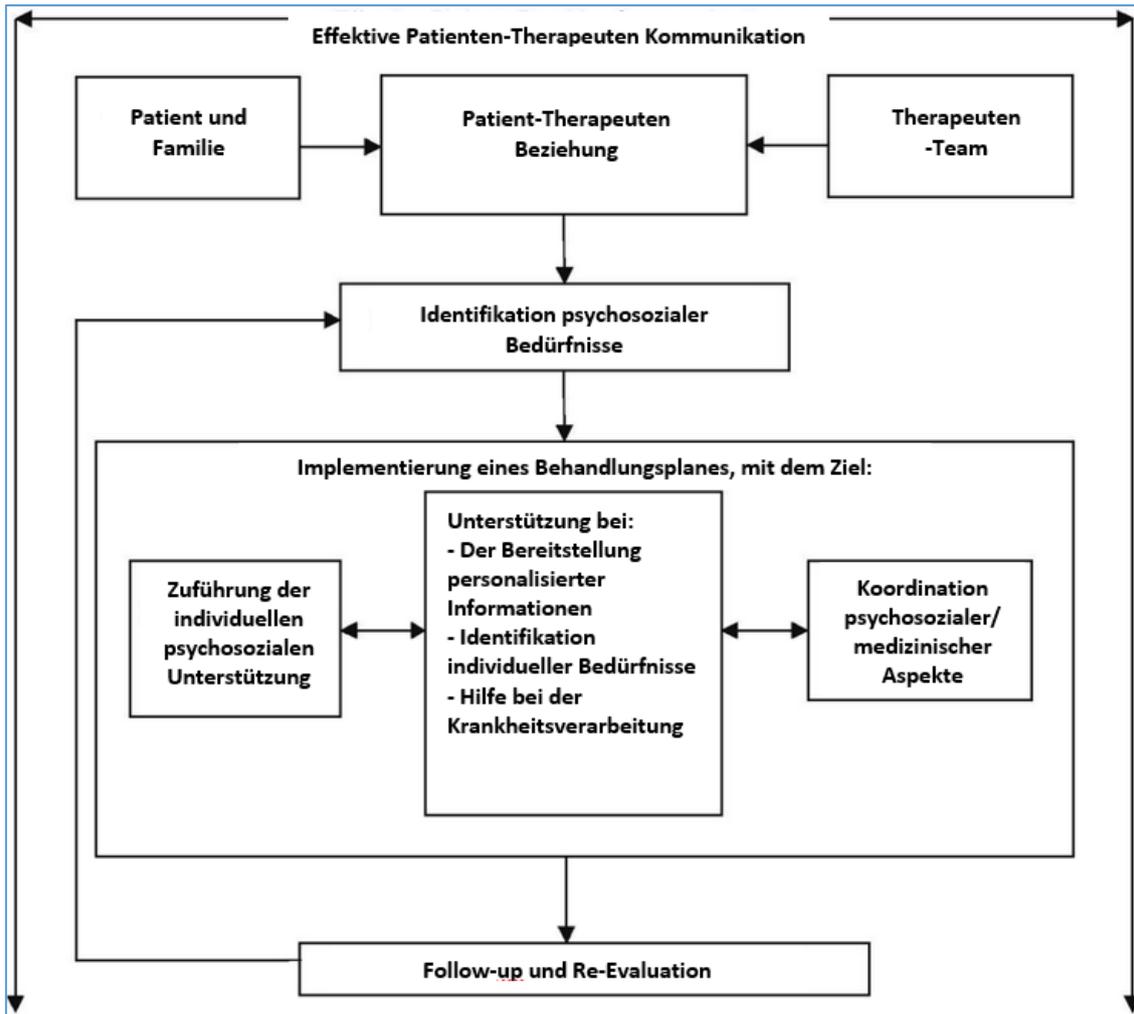


Abbildung 1. Modell psychosozialer Betreuung in der Krebsbehandlung (modifiziert nach Institute of Medicine, 2008)

Bei guter Umsetzung kann dieses Modell ohne die Rekrutierung neuer Therapeuten in den Klinikalltag integriert werden. Der Behandlungsbedarf kann dabei verbal, verschriftlicht oder mithilfe eines Computers abgefragt werden (Holland, Watson & Dunn, 2011). Schon frühere Studien wiesen auf die Möglichkeit eines computeradaptierten Screenings von Distress und Lebensqualität hin (Velikova et al., 1999; Taenzer et al., 2000; Carlson & Bultz; 2003, Wolpin et al.; 2008; Pfeiffer et al., 2013). Bei optimalem Ablauf werden die computeradaptierten Fragebögen direkt nach dem Eingeben der Patienten ausgewertet und zeigen den behandelnden Therapeuten direkt an, ob ein Behandlungsbedarf besteht (Carlson & Bultz, 2003). Ein solches Screening ist wenig zeitaufwändig,

leicht zu bedienen, effizient und gut akzeptiert durch Patienten und Therapeuten (Taenzer et al., 2000; Pfeiffer et al., 2013). Einige Krebszentren, darunter das Comprehensive Cancer Center des Universitätsklinikums Tübingen setzen bereits auf einen routinemäßigen Einsatz elektronisch-psychoonkologischer Messmethoden (Teufel, Schäffeler & Zipfel, 2014). Gerade ein Einsatz am Aufnahmetag lässt das psychoonkologische Team schneller reagieren und macht Behandlungen planbarer (Teufel, Schäffeler & Zipfel, 2014; Holland & Weiss, 2008).

1.1.4 Die Bedeutung einer Krebsdiagnose für den Patienten

Unter der Diagnose ‚Krebs‘ versteht man im Allgemeinen einen malignen, bösartigen Tumor. Während die Begriffe ‚Tumor‘ und ‚Neoplasie‘ noch neutral bewertet werden und eine gutartige oder bösartige Schwellung bzw. Gewebszunahme beschreiben, ist der Begriff der ‚Malignität‘ schon an gewisse Krebs-typische Kennzeichen gebunden, wie eine unkontrollierte Zellteilung, das Infiltrieren und Zerstören von benachbarten Strukturen und schließlich die Fähigkeit sich über Metastasen auszubreiten (Krebsinformationsdienst, 2015). Abhängig von verschiedenen Risikofaktoren, wie der Genetik, der Ernährung und dem Tabakkonsum, erkranken in Deutschland etwa 43% der Frauen und 51% der Männer im Laufe ihres Lebens an Krebs. Die Anzahl an Neuerkrankungen aller Krebsarten lag in Deutschland im Jahr 2012 bei etwa 478 000, darunter etwa 13 500 Neuerkrankungen an Leukämien. Die Überlebensraten der Patienten variiert stark zwischen den einzelnen Erkrankungen, hat sich insgesamt innerhalb der letzten Jahrzehnte aber deutlich verbessert (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2016).

Und dennoch, eine solche Krebsdiagnose zu erhalten ist gleichzusetzen mit einem Todesurteil - ‚Cancer equals death‘ - so war es früher und so empfinden es noch heute viele Patienten. Und Ärzte versuchen die Überbringung einer solchen Diagnose in der Regel mit Worten wie ‚schlechte Nachricht‘ zu umschreiben, um die Bezeichnung ‚Krebs‘ so lange wie möglich zu vermeiden (Holland, Holland, Geary, Marchini & Tross, 1987; Dolbeault, Szporn & Holland, 1999).

Tatsächlich vermag uns trotz aller wissenschaftlichen Fortschritte eine Krebsdiagnose, wie vielleicht keine andere Erkrankung ähnlicher Prognose, in Angst zu versetzen und unser Leben in Chaos zu stürzen (Zabora, BrintzenhofeSzoc, Curbow, Hooker & Piantadosi, 2001). Sie ist ein unwillkommener Eindringling (Holland, 2003), drängt sich mit aller Macht in das Alltagsleben, stört Familien- und Freundschaftsstrukturen sowie berufliche und finanzielle Aspekte (Cassileth, Lusk, Brown, Cross, Walsh & Hurwitz, 1986; Edwards & Clarke, 2004). Zudem erzeugt sie negative Emotionen wie Angst, Wut und Traurigkeit. (Weisman, 1976; Zabora, BrintzenhofeSzoc, Curbow, Hooker & Piantadosi, 2001). Neben wichtigen Entscheidungen im Zuge der Diagnose ergeben sich auch existentielle Fragen über das eigene Leben bzw. den Tod und philosophische, religiöse oder spirituelle Aspekte in einem Leben mit der Erkrankung (Holland, 2003; Mehnert, Braack & Vehling, 2011).

1.1.5 Distress bei Krebserkrankungen

„Distress“ ist ein psychologisches Konstrukt, welches das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) definiert als „a multi-determined unpleasant emotional experience of a psychological (cognitive, behavioral, emotional), social, and/or spiritual nature“ (NCCN, 2010).

Schon in den Leitlinien von 1997 versuchte das NCCN die psychischen Belastungen im Rahmen einer Krebserkrankung in ein Wort zu fassen, das keine Stigmatisierung der Patienten als ‚psychisch krank‘ zur Folge hätte. Man einigte sich auf ‚Distress‘, da es selbstverständlich erschien, dass Krebspatienten in gewissem Maße an negativem Stress leiden. Erst aus dem Grad an Distress ließe sich auf psychische Probleme wie Angst oder Depressionen schließen (Holland, Watson & Dunn, 2011).

Im Setting einer Krebserkrankung sehen Kirsh, McGrew, Dugan und Passik (2004) und Mitchell (2007) den Distress zudem eng mit einer Anpassungsstörung verknüpft. Auch hier halte man sich, um eine Stigmatisierung der Patienten zu vermeiden, an die Bezeichnung ‚Distress‘ (Kirsh, McGrew, Dugan & Passik, 2004).

Distress kann bei den betroffenen Patienten adäquate Gefühle wie Verletzlichkeit und Traurigkeit auslösen, sie aber auch durch Depression, Angst, Panik oder soziale Isolation in ihrer Handlungs- und Widerstandsfähigkeit entmachten (NCCN, 2010). Generell scheint Distress insbesondere mit dem Empfinden von Angst und Depressivität verbunden zu sein (Carlson & Bultz, 2004), aber auch Angst vor Krankheitsprogression und die Entwicklung einer Posttraumatischen Belastungsstörung sind mögliche Kategorien von Distress (Hefner et al., 2014).

Die Diagnose einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung löst bei allen Patienten und Angehörigen in unterschiedlichem Ausmaße Distress aus (Sellick & Edwardson, 2007). Ein gewisser Grad an Distress mit Symptomen wie Schlaflosigkeit, Appetitverlust oder Konzentrationsproblemen darf folglich als normale Reaktion gewertet werden (NCCN, 2016).

Dennoch klagen etwa ein Drittel bis die Hälfte aller Krebspatienten über signifikanten und therapiebedürftigen Distress (Carlson & Bultz, 2004; Holland, Watson & Dunn, 2011). Die Prävalenz von Distress zeigt sich dabei abhängig von der Krebsdiagnose und ist gerade bei Tumoren mit schlechterer Prognose, beispielsweise Pulmonalkarzinomen, Pankreaskarzinomen, zerebralen Tumoren oder bei hämatoonkologischen Erkrankungen erhöht (Zabora, BrintzenhofeSzoc, Curbow, Hooker & Piantadosi, 2001; Linden, Vodermaier, MacKenzie & Greig, 2012).

1.1.6 Depressivität bei Krebserkrankungen

Krebspatienten befinden sich nicht nur in einer besonders vulnerablen Lage, sondern zeigen bei Mitteilung der Diagnose häufig auch Belastungsreaktionen mit Angst, Depression und einem Bedrohtheitsgefühl der eigenen Integrität und Unversehrtheit (Kusch & Labouvie, 2013).

Die Folge dieser Reaktion ist häufig eine negative Beeinflussung der Lebensqualität sowie eine erschwerte Entscheidungsfindung und Akzeptanz der Therapie (Carroll, Kathol, Noyes, Wald & Clamon, 1993). Für Walker et al. (2014) ist eine komorbide Depression

bei Krebspatienten zudem verantwortlich für ein verstärktes Schmerzempfinden, Fatigue und eine erhöhte Suizidalität.

In einer Metaanalyse über die Prävalenz von Depression, Angst und Anpassungsstörung bei onkologischen bzw. hämatologischen Patienten zeigen Mitchell et al. (2011) in 66 Studien eine zusammengefasste Prävalenz syndromaler Depression nach Kriterien der ICD oder DSM von 16.3%. Die Prävalenz einer Major, Minor Depression oder Dysthymie lag zusammengenommen bei 20.7%.

Die Prävalenz einer depressiven Reaktion ist dabei abhängig von der Art der Krebsdiagnose. Patienten mit pulmonalen, gynäkologischen Karzinomen oder hämatoonkologischen Erkrankungen zeigen höhere Prävalenzen an Depression, als Patienten mit Hautkrebs oder urogenitalen Krebsarten (Linden, Vodermaier, MacKenzie & Greig, 2012; Walker et al., 2014).

Während Mitchell et al. (2011) in ihrer Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede in den Prävalenzen begleitender psychischer Störungen hinsichtlich Alter oder Geschlecht feststellen können, wird vielerorts ein solcher Zusammenhang genannt. Frauen mit Krebsdiagnose scheinen hierbei im Allgemeinen häufiger von Angst bzw. Depressionen betroffen zu sein als Männer (Aass, Fosså, Dahl & Aloe, 1997; Härter et al., 2001; Stark, Kiely, Smith, Velikova, House & Selby (2002); Linden, Vodermaier, MacKenzie & Greig, 2012; Walker et al., 2014). Zudem scheinen auch jüngere Patienten eher zu genannten psychischen Komorbiditäten zu neigen (Linden, Vodermaier, MacKenzie & Greig, 2012; Walker et al., 2014).

1.2 Stammzelltransplantation und ihre Indikationen

1.2.1 Definition und Formen von Stammzelltransplantationen

Unter einer autologen bzw. allogenen Stammzelltransplantation (SZT) versteht man die Übertragung eigener bzw. fremder hämatopoetischer Stammzellen (HSCs). Stammzellen im Allgemeinen sind Zellen, die sich durch mitotische Teilung vermehren, also selbst erneuern bzw. sich in verschiedene Zelltypen des Körpers ausdifferenzieren können. HSCs

sind multipotente Stammzellen die v.a. im Knochenmark angesiedelt sind und sich in alle Blutzellen der myeloiden bzw. lymphoiden Reihe ausdifferenzieren können (Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten). Sie sind also ganz wesentlich verantwortlich für die Bildung unseres Blut- und Immunsystems (Prohaska & Weissman, 2009).

Zur Gewinnung von HSCs des Spenders gibt es prinzipiell verschiedene Möglichkeiten. Eine hohe Konzentration von Stammzellen findet sich im Knochenmark, hier können durch eine Punktion des Beckenkamms Stammzellen entnommen werden. Außerdem können HSCs im peripheren Blut mobilisiert und entnommen werden, wenn der Spender vorher mit einem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) behandelt wurde. Heutzutage werden die meisten allogenen Transplantationen mit Stammzellen aus dem peripheren Blut bevorzugt. Ihre Gewinnung ist technisch einfacher und nicht so invasiv wie bei einer Knochenmarkspunktion, außerdem geht das Heranwachsen der neuen Zellreihen etwas schneller. Ein Nachteil ist ein etwas höherer Anteil an einer chronischen Graft-versus-Host-Disease (Rank & Kolb, 2015) und nach manchen Studien auch einer akuten Graft-versus-Host-Disease (Cutler, Giri, Jeyapalan, Paniagua, Viswanathan & Atin, 2001). Eine weitere Methode ist die Verwendung von Nabelschnurblut-Stammzellen nach Abnabelung eines Kindes. Limitierend ist hierbei die geringe Menge an Stammzellen, die zu längeren Aplasiphasen führt (Rank & Kolb, 2015). Auch wenn dieses Verfahren in den letzten Jahren leicht rückläufig war (Passweg et al., 2015), könnten hier zukünftig ex vivo Züchtungen vor Transplantation eine Rolle spielen (Delaney, & Bernstein, 2009). Des Weiteren besitzt diese Methode den Vorteil in der Übertragung sehr früher Stammzellen eines noch weitgehend unreifen, mit wenig T-Zellen ausgestatteten, kindlichen Immunsystems, was zu einer höheren Toleranz an HLA-Mismatches führt (Rank & Kolb, 2015).

In Abgrenzung zur autologen SZT, bei der nach myeloablativer Therapie eigene Stammzellen retransfundiert werden, ist der Patient bei der allogenen SZT auf Fremdspender mit Histokompatibilität (ähnlicher HLA-Merkmale) angewiesen. Autologe Transplantationen von Stammzellen machen gerade gegenüber konventioneller Chemotherapie höhere, stammzelltoxische Dosen und/oder Bestrahlung möglich und eignen sich somit v.a.

zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen und Hodgkin-Lymphomen. Auch ohne den immuntherapeutischen Aspekt einer allogenen Transplantation werden in einigen Fällen langfristige Remissionen erreicht. Die allogene SZT ist dagegen eine kurative Therapieform, die in erster Linie bei malignen hämatologischen Erkrankungen und insbesondere bei akuten Leukämien ihre Anwendung findet und durch übertragene Spenderzellen über einen Graft-versus-Leukemia-Effekt verfügt, der letzte maligne Zellen abtöten kann (Rank & Kolb, 2015). Besondere Formen allogener Transplantationen sind solche von eineiigen Zwillingen, die als syngen bezeichnet werden. Ein Einsatz von Spendern, bei denen nur die Hälfte der HLA-Merkmale übereinstimmen wird als haploidentisch bezeichnet. Dieses Verfahren wird i.d.R. bei Eltern und ihren Kindern bzw. Geschwistern angewendet und hat aufgrund verbesserter Chemotherapie und GvHD-Prophylaxe in den letzten Jahren zugenommen (Passweg et al., 2015). Insgesamt sind die Fallzahlen an durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen über die letzten Jahre fast stetig angestiegen (Abbildung 2).

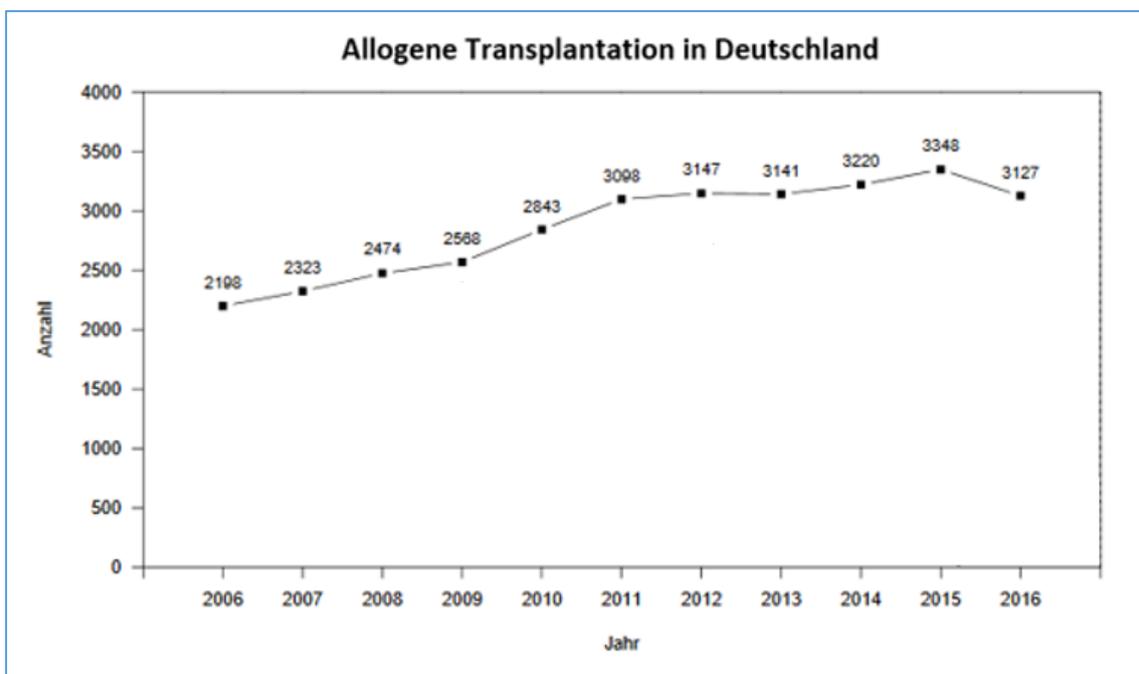


Abbildung 2. Entwicklung der Fallzahlen allogener Blutstammzelltransplantationen in Deutschland. Angegeben sind für jedes Jahr die totalen Zahl der allogenen Transplantationen in Deutschland. (modifiziert nach Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2016).

1.2.2 Die Geschichte allogener Stammzelltransplantation

Die ersten dokumentierten Versuche Stammzellen zu implementieren stammen schon aus dem Jahr 1939, wo einem 19-jährigen Mädchen mit aplastischer Anämie mehrmals über intravenöse Infusionen eine geringe Menge Knochenmark zugeführt wurde, allerdings ohne durchschlagenden Erfolg (Osgood, Riddle & Mathews, 1939). Weitere Versuche wurden zu Zeiten des Zweiten Weltkrieges mit vorher bestrahlten Hunden gemacht, denen Infusionen mit normalem Hunde-Knochenmark verabreicht wurden, allerdings ohne ausreichende Immunsuppression und somit abermals nicht mit therapeutischem Effekt. Zwischen 1949 und 1955 folgten verschiedene Experimente mit bestrahlten Mäusen und letztlich auch die Erkenntnis, dass es fremde Stammzellen (Ford & Hamerton, 1956) und nicht wie zunächst vermutet Hormone waren, die bei einer gleichzeitig erfolgten Haut-Transplantation zu einer Toleranz und dem Aufbau eines neuen Immunsystems führten (Thomas, 2009). Ab diesem Zeitpunkt wurde die allogene SZT auch für die Therapie von Leukämien und weitere das Knochenmark betreffende Erkrankungen interessant und erprobt, anfänglich nur im Tierversuch (Barnes, Corp, Loutit & Neal, 1956) und zwischen 1957 und 1970 auch bei zahlreichen hämatologischen Patienten, zunächst aber mit enttäuschenden Ergebnissen (Thomas, 2009). Einen großen Fortschritt brachte das Verständnis, dass Leukozyten-Antigene für die Histokompatibilität und damit den Erfolg einer Transplantation entscheidend sind. Zunächst wurde von Epstein im Hunderversuch die Bedeutung eines übereinstimmenden DLA (Dog leukocyte antigen) – Systems aufgezeigt (Epstein, Storb, Ragde & Thomas, 1968). Analog wurde wenig später die Bedeutung eines passenden HLA (Human Leukocyte Antigen) - Systems auch beim Menschen im Rahmen einer Nierentransplantation illustriert (Singal, Mickey & Terasaki, 1969). Erst dieses Wissen ermutigte zu neuerlichen Studien und 1968 bzw. 1969 gelangen erste erfolgreiche allogene Stammzelltransplantationen bei Kindern mit schweren Immundefekten, bei denen keine starke Immunsuppression vor Transplantation notwendig war. Zeitgleiche Anwendungen bei Leukämiepatienten scheiterten bezüglich Langzeitüberleben nicht an der eigentlichen Transplantation, sondern an Komplikationen wie der Graft-versus-Host-Disease (GvHD) bzw. opportunistischen Infektio-

nen (Thomas, 2009). Thomas et al. (1972) berichteten über vier erfolgreich transplantierte Patienten mit schwerer aplastischer Anämie, die zuvor Cyclophosphamid erhielten. Zwei dieser vier Patienten waren Langzeitüberlebende. 1975 schildert ein Transplantationsteam aus Seattle um Edward Donnall Thomas seine Patienten-Erfahrungen, seine Techniken, Patientenbehandlung, Histokompatibilität, Infektionen und ermutigte durch Langzeitüberlebende zu einer breiteren Anwendung des Verfahrens (Thomas et al., 1975). In den nächsten Jahren wurde die Transplantation auch erstmalig in früheren Leukämiestadien durchgeführt, was die Langzeit-Überlebensraten deutlich verbesserte (Thomas, 2009). Außerdem gelang 1979 die erste allogene SZT eines nicht verwandten, aber HLA übereinstimmenden Spenders, in deren Folge das ‚National Marrow Donor Program‘ in den USA gegründet wurde. Seit diesen Anfängen haben mittlerweile mehr als 800 000 Patienten eine SZT erhalten und jährlich kommen weltweit gesehen etwa 55 000 bis 60 000 weitere hinzu. Die Gründe für die beträchtliche Zunahme des Verfahrens liegen auf der Hand. Die allogene SZT ist heutzutage ein gut belegtes und sehr effizientes Verfahren zur Therapie und Heilung vieler Erkrankungen, mit einer immer größer werdenden Verfügbarkeit passender Spender, verbesserter Therapieschemata und Techniken, sodass die Morbiditäts- und Mortalitätsrate sinken (Horowitz, 2009). Neue intensitätsreduzierte Konditionierungen erweitern mittlerweile das Spektrum an therapierbaren Patienten, auch älteren und solchen mit Komorbiditäten kann hierdurch eine SZT ermöglicht werden (Gratwohl et al., 2010).

1.2.3 Indikationen allogener Stammzelltransplantationen

Die Indikation zu einer allogenen SZT ist abhängig von individuellen Faktoren und Risiken, einer potentiellen Spenderverfügbarkeit und natürlich primär von Diagnose und Stadium der Erkrankung. Die folgenden, gängigsten, auch im Kollektiv dieser Studie auftretenden Entitäten geben eine Übersicht über das weite Einsatzfeld allogener Stammzelltransplantationen. Die Abbildung 3 stellt hierbei die Indikationen anteilmäßig an der Gesamtzahl der Transplantationen in Deutschland 2016 dar. Vor wenigen Jahren gab es für den nicht risikoarmen Eingriff einer konventionellen allogenen SZT eine Altersgrenze

von 60 Jahren. Heute ist, mit der Entwicklung dosisreduzierter Konditionierungs-Regime, auch bei älteren Patienten eine Transplantation möglich (Rank & Kolb, 2015).

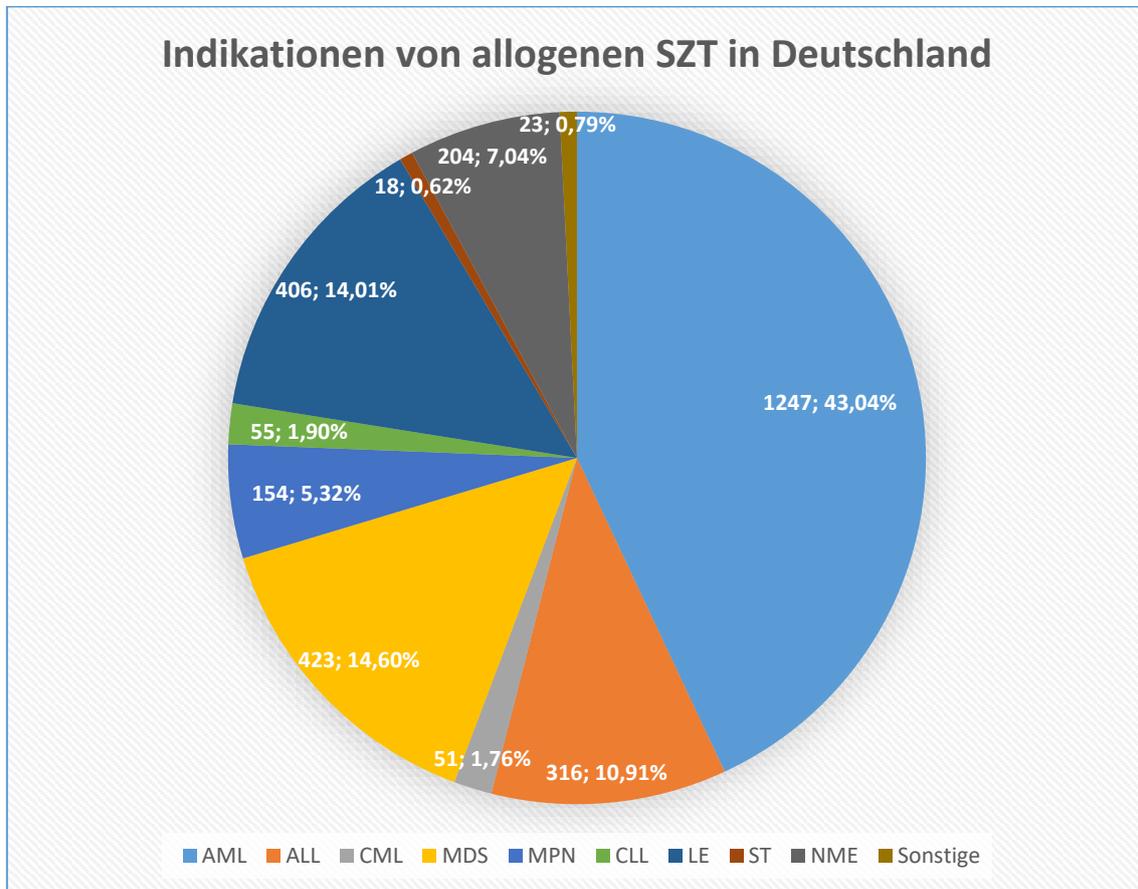


Abbildung 3. Dargestellt wird der Häufigkeit bzw. der Anteil der Erkrankungen, die in Deutschland 2016 zu einer allogenen Ersttransplantation (gesamt 2898) geführt haben. Die Abbildung basiert auf den Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen 2016. AML: akute myeloische Leukämie, ALL: akute lymphatische Leukämie, CML: chronisch myeloische Leukämie, MDS: myelodysplastisches Syndrom, MPN: myeloproliferative Neoplasie, CLL: chronische lymphatische Leukämie, LE: Lymphoproliferativen Erkrankungen (umfassen Plasmazellerkrankungen, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome), ST: solide Tumore, NME: nichtmaligne Erkrankungen.

Maligne hämatologische Erkrankungen

Akute myeloische Leukämie (AML)

Die akute myeloische Leukämie beherbergt ein Spektrum an myeloischen Tumoren. Sie macht etwa 80% der akuten Leukämien im Erwachsenenalter aus. Da ein Großteil dieser

Patienten mit konventioneller Chemotherapie nicht geheilt werden kann, stellt die SZT hier die entscheidende kurative Therapieoption dar. Abhängig von einer Risikostratifikation auf Basis der vorhandenen oder z.T. zytogenetisch nicht detektierbaren Mutationen bzw. Chromosomenaberrationen werden die AML-Patienten in ‚good risk‘-Gruppen (z.B. bei t(8;21), inv(16), NPM1⁺FLT3⁻), ‚intermediate risk‘-Gruppen (NPM1⁻ oder FLT3⁺) und ‚poor risk‘-Gruppen (z.B. Del 5q, del 7q) eingeteilt. Bei ausbleibender Komplettremission nach Induktion wird in allen Fällen, nach Eintretender Remission in der ‚poor risk‘-, teilweise auch ‚intermediate risk‘-Gruppe die Indikation zur allogenen SZT gestellt. Gerade in den letzten Jahren entstanden mit der Entwicklung dosisreduzierter Konditionierungs-Regime neue Möglichkeiten der SZT, insbesondere für ältere Patienten (Appelbaum, 2009).

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Die akute lymphatische Leukämie ist gekennzeichnet durch rasche und ungebremste Proliferation und Anhäufung unreifer Lymphozyten im Blut. Sie macht etwa 20% aller akuten Leukämien im Erwachsenenalter aus. Bei der ALL werden hauptsächlich die Hochrisikopatienten transplantiert. Als Hochrisikopatienten gelten Patienten mit Translokation t(9;22) auch als PH⁺ bezeichnet (vorhandenes Philadelphia-Chromosom), Translokation t(4;11), hoher initialer Leukozytenzahl und schlechtem Ansprechen auf Chemotherapie. Auch ein höheres Alter (insbesondere über 60 Jahre) gilt als Hochrisikofaktor. Hier wird heutzutage nach einer dosisreduzierten Konditionierungstherapie ebenfalls eine SZT angestrebt (Forman, 2009). Standardrisiko-Patienten werden meist erst bei Rezidiven nach einer Reinduktions-Therapie transplantiert (Rank & Kolb, 2015). Allerdings kann auch nach dem Erreichen einer ersten Remission eine SZT erwogen werden (Forman, 2009).

Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

Das MDS umfasst eine Gruppe von Erkrankungen des Knochenmarks, die aufgrund veränderter hämatopoetischer Stammzellen zu einer gestörten Hämatopoese führen und in deren Folge immer mehr unreife Blasten gebildet werden. In 30-40% der Fälle kommt es im Verlauf zu einem Übergang in eine AML.

Zu unterscheiden ist ein primäres (de novo) MDS von einem sekundären (therapieassoziierten) MDS. (Deeg, 2009). Die allogene SZT ist die einzige Therapie mit kurativem Potential bei myelodysplastischen Syndromen. Mithilfe des International Prognostic Scoring System (IPSS) kann eine Einteilung anhand von Kriterien wie Blastenanteil, Karyotyp und Anzahl von Zytopenien in ‚Low risk‘-, ‚Intermediate risk I/II‘- oder ‚High Risk‘- Gruppen erfolgen. Patienten der ‚High risk‘- Gruppe und Patienten mit sekundärem MDS sollten früh einer SZT zugeführt werden. Auch solche der ‚Intermediate I‘- Gruppen können von einer frühen SZT profitieren. Bei ‚Low risk‘- Patienten sollte abgewartet werden und erst bei dem Nachweis einer Progression der Erkrankung eine SZT erwogen werden (Deeg, 2009).

Myeloproliferative Neoplasien

Die chronisch myeloische Leukämie (CML) und die Osteomyelofibrose (OMF) gehören zusammen mit weiteren Erkrankungen (u.a. der Polyzythämia vera und der Essentiellen Thrombozythämie) zur Gruppe der Myeloproliferativen Neoplasien (MPN). Auch bei den MPN kommt es zur verstärkten Proliferation hämatopoetischer, im Gegensatz zum MDS aber funktionalen Zellen. Im Laufe der Erkrankungen sind Komplikationen wie Knochenmarkfibrosen, Spleno- und Hepatomegalie, portale Hypertension und auch ein Übergang in eine AML möglich. Analog zum MDS stellt die allogene SZT auch für die Myeloproliferativen Neoplasien die einzige Therapie mit Heilungspotential dar (Deeg, 2009). OMF-Patienten lassen sich mithilfe des Lille Scores und anhand von Faktoren wie Hämoglobin-Level, Leukozytenzahl (und nach Studien wie Dupriez et al. (1996), auch Thrombozytenzahl) in eine ‚Low risk‘-, ‚Intermediate risk‘- und ‚High risk‘- Gruppe einordnen. Auch für die OMF existiert ein IPSS. Somit kann abhängig vom Patienten und auch unter

Berücksichtigung der Komorbiditäten eine SZT in Erwägung gezogen werden (Deeg, 2009). Frühere Transplantationen erzielten bessere Ergebnisse als Transplantationen in einem späteren Stadium (Rank & Kolb, 2015). Innerhalb der letzten Jahren eröffneten sich Patienten mit CML neue Therapiemöglichkeiten. Zwar besteht grundsätzlich in allen Stadien der CML (chronische Phase, Akzelerationsphase, Blastenkrise) die Indikation zu einer allogenen SZT, doch stehen mittlerweile auch andere, effektive Therapiemöglichkeiten zur Verfügung (Rank & Kolb, 2015). CML war die erste Krebserkrankung, bei der eine Assoziation mit einer speziellen zytogenetischen Besonderheit, dem Philadelphia-Chromosom (t(9;22)), beschrieben wurde. Mit der Entwicklung von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) wie Imatinib veränderte sich auch der Einsatzzeitpunkt der SZT. Wurde sie vorher meist früh angestrebt, gilt sie jetzt als eine Art Salvage-Therapie (Radich, & Bhatia 2009).

Meist wird eine SZT erwogen, wenn bei Philadelphia positiven Patienten nach drei monatiger Behandlung mit TKI keine ‚major cytogenetic response‘ einsetzt (Rank & Kolb, 2015). Prinzipiell stehen aber mit den TKI und den verbesserten Transplantations-Techniken zwei ausgezeichnete Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die alle vorherigen übertreffen (Radich, & Bhatia, 2009).

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

NHL lassen sich nach ihrer Zugehörigkeit zu B-Zell-, T-Zell- oder NK-Zell (natürliche Killerzellen) - Lymphomen bzw. nach histologischen, genetischen, immunologischen und klinischen Kriterien einzelnen Subtypen zuordnen. Heutzutage sind mehr als 30 dieser Subtypen beschrieben. Ihnen gemein ist eine maligne Entartung des lymphatischen Systems. In den letzten Jahren ist eine deutliche Zunahme von autologer wie allogener SZT bei über 50-Jährigen NHL-Patienten zu verzeichnen. Eine allogene SZT wird vorzugsweise für die Patienten angestrebt, die rezidivierende oder refraktäre Krankheitsverläufe zeigen und keine geeigneten Kandidaten für eine autologe SZT sind. Eine Analyse der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) zeigte trotz eines angenommenen Graft-versus-Lymphom-Effekts, ein niedrigeres Gesamtüberleben bei

allogener SZT (Johnston, & Horning, 2009). Vor allem bei hoch malignen Lymphomen ist eine SZT umstritten, weil ein Graft-versus-Lymphom-Effekt weniger häufig zu erfassen ist, als bei niedrig malignen. Bei diesen auch indolent genannten Lymphomen kann folglich großzügiger die Indikation für eine allogene SZT gestellt werden (Rank & Kolb, 2015).

Andere Studien zeigen eine weitere vielversprechende Anwendung. Patienten mit misslungener autologer Transplantation oder nicht tolerierter Hochdosiskonditionierung können von einer zweiten, dann allogenen Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung profitieren (Escalón et al., 2004; Baron et al., 2006).

Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) wird nach WHO-Kriterien den B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Auch hier erfolgt eine Einordnung in ‚Low risk‘ - ‚Intermediate risk‘ - und ‚High risk‘ – Gruppen. Neben therapierefraktären Verläufen oder Frührezidiven ist eine SZT meist der Hochrisikogruppe vorbehalten, diese richtet sich mehr nach zytogenetischen Faktoren (Deletion 11q22– und 17p13), als nach klinischen Klassifikationen nach Binet oder Rai (Miklos, 2009).

Auch das Multiple Myelom (MM) wird i.d.R. zu den B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen gerechnet und beinhaltet eine monoklonale Proliferation von Plasmazellen (Myelomzellen) und Produktion kompletter oder bruchstückhafter Immunglobuline (Bartl & Wilmanns, 2000). Dem MM geht häufig eine Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz voraus (Qazilbash & Giral, 2009). Es kann zwar ebenfalls ein Graft-versus-Tumor-Effekt beobachtet werden (Tricot, Vesole, Jagannath, Hilton, Munshi & Barlogie, 1996), allerdings ist dieser wohl nicht vergleichbar stark wirksam wie bei akuter oder chronischer myeloischer Leukämie. Nach autologer oder allogener SZT kann zwar eine langfristige Therapiekontrolle mit potentieller Heilung erzielt werden, aber der Großteil aller Patienten erleidet einen Rückfall. Eine Indikation zur allogenen SZT muss folglich zurückhaltend und unter Berücksichtigung eines Nutzen-Risiko-Verhältnisses gestellt werden. Heutzutage haben Patienten mit Induktionstherapie, bestehend aus Thalidomid und Dexamethason, gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit Melphalan und anschließender autologer SZT eine ca. 80% Chance auf eine partielle Remission und eine Lebenserwartung von über 5 Jahren (Qazilbash & Giral, 2009). Nationale Studien untersuchen

derzeit das Ergebnis von sog. Tandem-Transplantationen, bei denen eine allogene SZT auf eine autologe folgt (Rank & Kolb, 2015).

Hodgkin-Lymphome

Beim Hodgkin-Lymphom (Morbus Hodgkin) handelt es sich um eine monoklonale, maligne Erkrankung lymphatischer Zellen (Huhn, 2000). Sogenannte Sternberg-Reed-Zelle exprimieren dabei häufig Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziierte Antigene. Die Rolle der allogenen SZT bei Morbus Hodgkin ist umstritten. Zwar mag sie ein Mittel sein, wenn es darum geht langfristig Defekte im Knochenmark oder Immunsystem zu korrigieren, allerdings gilt die autologe SZT in EBMT-Analysen als weiterhin überlegen (Bierman, & Nademane, 2009). Der Goldstandard bleibt in den meisten Fällen eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

Bei rezidivierenden und refraktären Hodgkin-Lymphomen avancierte die autologe SZT innerhalb der letzten 20 Jahre zur Methode der Wahl. Auch hier wird aktuell der Nutzen von Tandem-Transplantationen untersucht. Ein weiterer Gegenstand der Forschung besteht in einer allogenen SZT mit dosisreduzierter Konditionierungstherapie (Bierman, & Nademane, 2009).

Nichtmaligne hämatologische Erkrankungen

Aplastische Anämie

Die aplastische Anämie (AA) ist eine seltene Erkrankung, die angeboren oder erworben auftreten kann. Charakteristisch sind eine Panzytopenie aufgrund einer Insuffizienz des Knochenmarks sowie ein fettreicher, zellarmer Umbau desselben. Anhand der Schwere des Knochenmarkversagens wird eine Einteilung in eine nichtschwere AA (nSAA), eine schwere AA (SAA) und eine sehr (very) schwere AA (vSAA) vorgenommen (Herold, 2012). Gerade die Prognose einer SAA oder vSAA ist unbehandelt schlecht und die Letalität schon im ersten halben Jahr nach Diagnose hoch (Georges & Storb, 2009). Effektive Behandlungsmöglichkeiten bieten zum einen die immunsuppressive Therapie z.B. mit Antithymozytenglobulin (ATG) oder Cyclosporin. Zwar können auch hier Remissionen erreicht werden, doch sind Rückfälle relativ häufig. Außerdem ist im Zuge der

immunsuppressiven Behandlung ein Übergang in ein MDS möglich (Rank & Kolb, 2015). Zum anderen stellt die allogene SZT eine wirksame Therapieoption dar (Georges & Storb, 2009). Gerade bei jüngeren Patienten und geeigneten HLA-identischen Geschwistern sollte eine allogene SZT erwogen werden. Weiterhin sollte eine SZT auch bei nicht erfolgsträchtiger Behandlung mit immunsuppressiver Therapie, bei kompatiblen Fremdspendern oder haploidentischer Familienspendern in Betracht gezogen werden (Rank & Kolb, 2015).

Weitere Indikationen

Daneben existieren weitere Diagnosen, bei denen mit besonders schweren Krankheitsverläufen Stammzell-Transplantationen (autolog und allogene) durchgeführt werden (Horowitz, 2009):

Maligne Erkrankungen

- Juvenile myelomonozytäre Leukämie
- Mammakarzinome
- Keimzelltumor
- Sarkome
- Neuroblastom
- weitere solide Tumore

Nichtmaligne Erkrankungen

- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
- Hämoglobinopathien (Sichelzellanämie, Thalassämie)
- Fanconi-Anämie
- Wiskott-Aldrich-Syndrom
- Severe combined immunodeficiency
- Autoimmunerkrankungen

1.2.4 Ablauf allogener Stammzelltransplantationen

Der Ablauf einer allogenen SZT folgt einem festgelegten Schema und lässt sich in verschiedene Phasen untergliedern. Abbildung 4 gibt einen Überblick über den Ablauf und zeigt zudem die einzelnen Messpunkte dieser Studie.

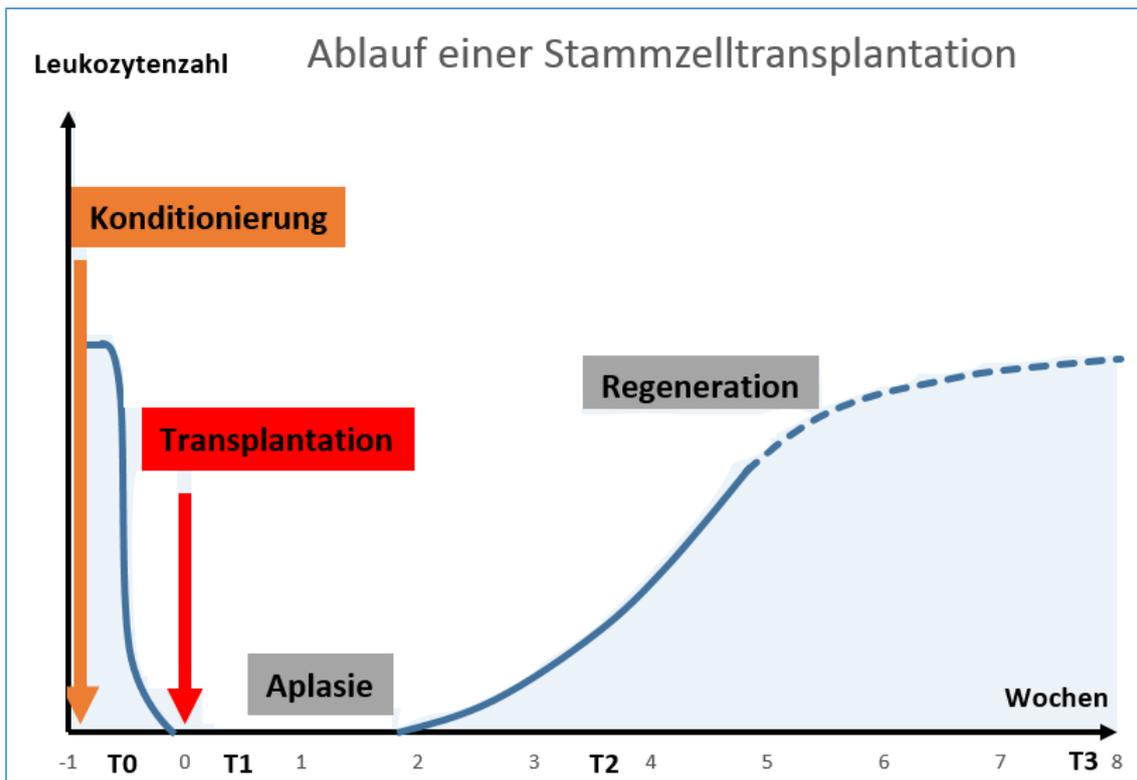


Abbildung 4. Ablauf einer Stammzelltransplantation. T0-T3 zeigen die zeitliche Einordnung der durchgeführten Messungen (modifiziert nach Bethge, 2015).

1. Konditionierungsphase:

Eine stationär durchgeführte Konditionierungstherapie vor Transplantation beinhaltet i.d.R. eine Hochdosischemotherapie, kombiniert mit einer Ganzkörperbestrahlung und dient der Myeloablation, Immunsuppression (reduziert die Abstoßungsreaktion) sowie Bekämpfung und Eradikation der malignen Grunderkrankung. Bei älteren oder komorbiden Patienten können heute dosisreduzierte Regime (RIC: reduced intensity conditioning) mit verringerter Organtoxizität eine Transplantation ermöglichen. Auch mit den

RIC-Regimen ist eine langfristige Heilung bzw. Kontrolle über die Erkrankung möglich (Giralt et al., 2001; Bacigalupo et al., 2009). Einige Studien zeigen für RIC-Regime eine niedrigere Rate an nicht Rückfall bedingter bzw. Therapie bedingter Mortalität (Martino et al., 2006; Crawley et al., 2005; Bevans et al., 2006). Die klassischen myeloablativen Therapieprotokolle (MA: myeloablative conditioning) gelten bisher aber noch als Standard. Beim konventionellen Schema wird entweder mit einer Ganzkörperbestrahlung von 12 Gray (TBI), verteilt auf drei Tage (Tag -6,-5 und -4 vor SZT), oder mit einer Hochdosis Busulfan von 16 mg/kg, verteilt auf vier Tage (Tag -7,-6,-5 und -4) eine Myeloablation erreicht. Im Anschluss folgt jeweils eine Hochdosisbehandlung mit Cyclophosphamid (120 mg/kg), verteilt auf zwei Tage (Tag -3 und -2) (Rank & Kolb, 2015). Die Patienten werden mit dem Start der Konditionierung durch eine „Umkehrisolation“ weitestgehend vor Infektionen geschützt.

2. Stammzellentnahme

Die Entnahme von Stammzellen des Spenders erfolgt entweder über eine Knochenmarksentnahme (0,5-1,5l) unter Vollnarkose vom Beckenkamm oder nach Mobilisation von Stammzellen aus dem Knochenmark mit G-CSF über das Blut. Die gewonnenen Stammzellen werden von Spongiosabälkchen (Knochenmark) bzw. Plasma und Erythrozyten gereinigt und für eine längere Lagerung kryokonserviert (Kolb, 2000).

3. Stammzelltransplantation

Die eigentliche Stammzelltransplantation (Tag 0) erfolgt intravenös über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) oder einen Hickman-Katheter. Die infundierten Stammzellen finden eigenständig den Weg ins Knochenmark, siedeln sich dort an, teilen sich und beginnen auszureifen. Der Patient befindet sich während dieser Zeit zunächst in der Aplasie-Phase. Die Dauer dieser Aplasie-Phase ist abhängig von der Grunderkrankung, dem Al-

ter, Vortherapien und auch dem Verfahren. Bei infundiertem Knochenmark kann sie etwas länger andauern. Bei einem Take, einem Anwachsen der neuen Stammzahlen, i.d.R. nach ca. zwei Wochen, beginnt die Regeneration der Hämatopoese (Rank & Kolb, 2015).

4. Immunsuppression zur Vorbeugung einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

Bereits ein Tag vor der Transplantation wird prophylaktisch mit einer Immunsuppression mit Cyclosporin A oder Tacrolimus begonnen, die in den ersten drei Monaten täglich, dann ausschleichend erfolgt. Ziel ist es das Auftreten einer GvHD zu verhindern. Bei einer konventionellen myeloablativen Therapie wird außerdem Methotrexat (MTX) an den Tagen 1,3,6 und ggf. 11 gegeben. Weitere eingesetzte Präparate (u.a. ATG und Mycophenolat-Mofetil (MMF)) tragen ebenfalls zur GvHD-Prophylaxe bei (Rank & Kolb, 2015).

1.2.5 Komplikationen allogener Stammzelltransplantationen

Will man die psychoonkologische Belastung nach einer SZT begreifen, muss man die damit untrennbar verbundenen Nebenwirkungen dieser Therapie und ihre Risiken gegenüber Infektionen in ihrer Chronologie Beachtung schenken. Patienten, die eine allogene SZT durchlaufen, sind verschiedensten Komplikationen und Gefährdungen ausgesetzt, die meist zu bestimmten Zeitabständen nach Transplantation auftreten. Die Zeit nach einer SZT lässt sich in verschiedene Phasen mit unterschiedlichen Risiken für Komplikationen einteilen (Abbildung 5) (Leather & Wingard, 2009). Schon vor der Transplantation kommt es durch organtoxische Wirkungen der Chemotherapie bzw. Ganzkörperbestrahlung zu Übelkeit, Erbrechen, häufig auch Entzündungen der Mundschleimhaut und vorübergehendem Haarausfall. Langfristige Komplikationen dieser Therapien sind Sterilität, erhöhtes Risiko für Zweitmalignome und ggf. Entwicklung eines Strahlenstars (Rank & Kolb, 2015).

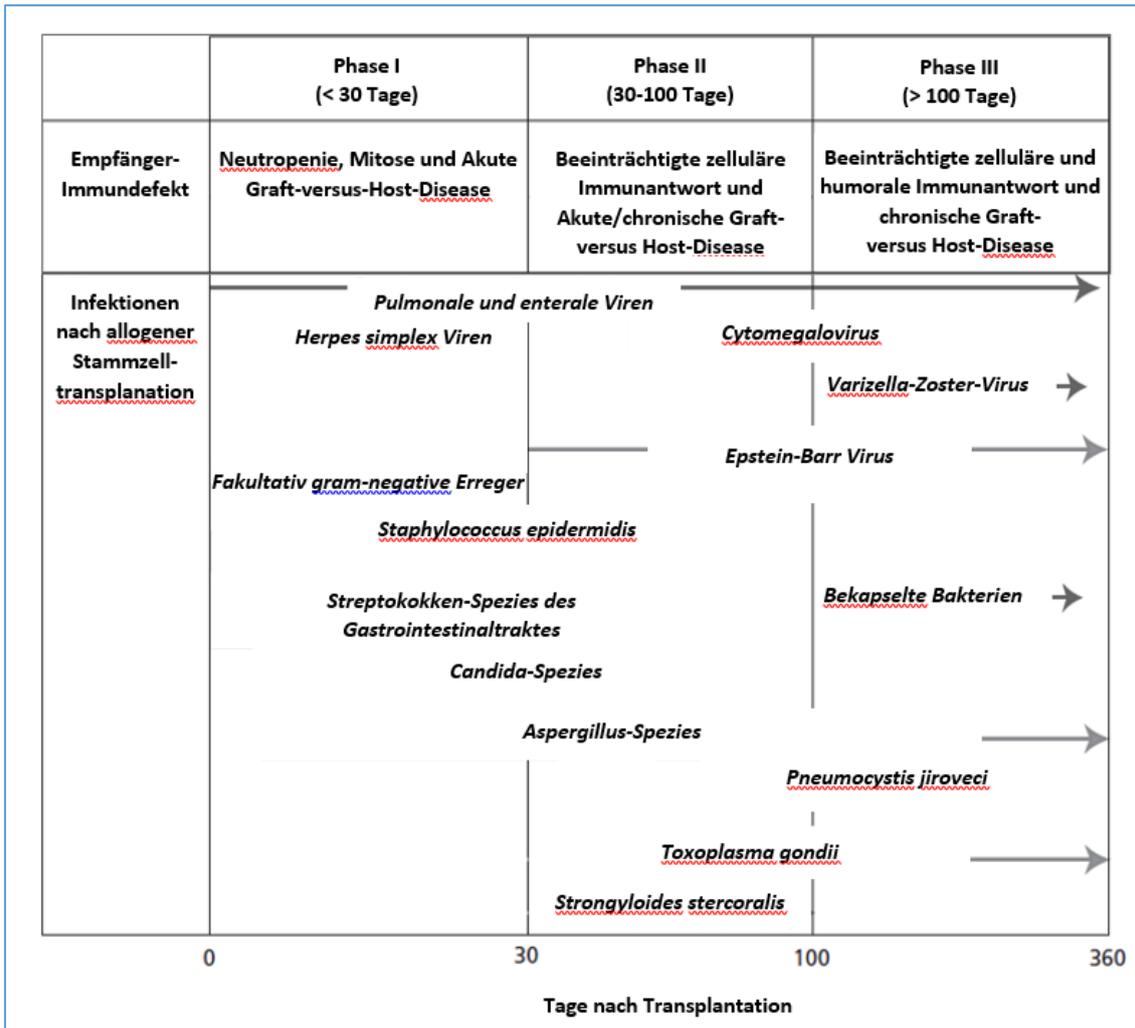


Abbildung 5. Phasenabhängige Komplikationen einer allogenen SZT. Mit grauem Pfeil hinterlegt: andauerndes Risiko (modifiziert nach Leather & Wingard, 2009).

Phase I: Early recovery

In den ersten Wochen nach der Transplantation treten in erster Linie Schäden an der sich schnell teilenden Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes auf. Da Patienten hier in den ersten Wochen Neutropenien zeigen, sind sie besonders anfällig für die Reaktivierung von Herpesviren, bakterielle Infektionen (Leather & Wingard, 2009), Candida und, bei persistierender Neutropenie, Aspergillus (Afessa & Peters, 2006). Auftretendes Fieber in der Neutropenie-Phase sollte bis zum Beweis des Gegenteils als Infektion betrachtet werden. Gram-positive Bakterien wie *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus*

aureus oder Streptokokken machen mittlerweile den größten Teil bakterieller Infektionen dieser Phase aus (Leather & Wingard, 2009).

Phase II: Mid-recovery

Zwischen Tag 30 und Tag 100 steht vor allem eine eingeschränkte zelluläre Immunantwort im Vordergrund. Eine akute GvHD und ein Erregerspektrum mit Cytomegalovirus (CMV), Pneumocystis jiroveci und Aspergillus kennzeichnen diese zweite Phase (Afessa & Peters, 2006). Gelegentlich tritt ein Fieber unklarer Genese auf, wobei nach Sinusitiden und ZVK-assoziierten bakteriellen Infektionen geschaut werden sollte (Leather & Wingard, 2009).

Phase III: Late recovery

In der Spätphase, ab 100 Tagen, können durch die noch eingeschränkte zelluläre, wie humorale Immunantwort weitere Infektionen auftreten (Afessa & Peters, 2006). Bei Abwesenheit von einer chronischen GvHD sinkt jedoch vor allem die bakterielle Infektionsrate. Tritt eine chronische GvHD auf, sind die Patienten anfällig insbesondere für bekapselte Bakterien wie Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae oder Neisseria meningitidis (Leather & Wingard, 2009). An viralen Infektionen zeigen sich CMV, Varizella-Zoster-Virus, EBV-related lymphoproliferative disease, und Community-acquired respiratory virus. (Afessa & Peters, 2006). Auch Pilzinfektionen mit Aspergillus-Spezies können weiterhin auftreten (Leather & Wingard, 2009).

Graft-versus-Host-Disease (GvHD, Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)

Die GvHD beschreibt eine immunologische Reaktion, die im Rahmen einer allogenen SZT auftreten kann und hier die zentrale Komplikation darstellt. Dabei erkennen im Transplantat enthaltene T-Zellen die Histokompatibilitätsantigene der Zellen und Gewebe des

Empfängers als fremd an und beginnen gegen diese zu reagieren (Rank & Kolb, 2015). Eine klinisch relevante GvHD (Grad II-IV) tritt in 35-40% bei HLA-identen Familienspendern und in 40 bis über 50% bei HLA-identen Fremdspendern auf. Bei Mismatch-Transplantationen liegt die Inzidenz einer GvHD noch deutlich höher (Cutler & Antin, 2009). Während die akute GvHD innerhalb der ersten 100 Tage nach SZT auftritt, zeigt sich eine chronische GvHD meist nach 100 Tagen und mit einem anderen Spektrum an Manifestationen (Rank & Kolb, 2015).

Akute Graft-versus-Host-Disease (aGvHD)

Der häufigste Manifestationsort einer aGvHD ist die Haut. Meistens zeigt sich hier zunächst ein Exanthem, aber auch Blasenbildung und eine epidermale Nekrolyse sind möglich (Cutler & Antin, 2009). Auch der Gastrointestinaltrakt ist häufig von einer aGvHD betroffen. Die Symptome reichen hier von einer wässrigen Diarrhoe, Blutungen, krampfartigen Schmerzen, bis hin zum Ileus. Des Weiteren sind hepatische Manifestationen mit Bilirubinanstieg möglich (Cutler & Antin, 2009). Anhand der Ausprägung dieser dermatologischen, intestinalen und hepatischen Symptome wird die aGvHD in vier Ausprägungsgrade eingeteilt. Generell empfiehlt sich eine Biopsie der betroffenen Organe zur histologischen Diagnosesicherung (Rank & Kolb, 2015).

Chronische Graft-versus-Host-Disease (cGvHD)

Eine chronische GvHD tritt normalerweise zwischen dem 3. Monat und 2 Jahren nach Transplantation auf (Pavletic & Vogelsang, 2009), ihr kann entweder eine aGvHD vorausgegangen sein oder sie kann de novo auftreten (Rank & Kolb, 2015). Etwa die Hälfte aller Patienten (10-80%) entwickeln drei Monate nach allogener SZT Zeichen einer cGvHD (Pavletic & Vogelsang, 2009). Als Risikofaktoren gelten u.a. eine vorher aufgetretene aGvHD, ein höheres Alter des Empfängers, Transplantation von Stammzellen eines weiblichen Spenders an einen männlichen Empfänger und SZT über Stammzellen aus dem Blut (Cutler, Giri, Jeyapalan, Paniagua, Viswanathan & Atin, 2001; Pavletic & Vogelsang,

2009). Eine cGvHD kann sich an nur einem Organ manifestieren, allerdings sind meistens zwei oder drei Organe betroffen. Typischerweise zeigt sie sich an der Haut, der Mundschleimhaut und den Augen. Aber auch eine Beteiligung der Leber, der Lunge, des Gastrointestinal-Traktes, des muskuloskelettalen Systems, des Nervensystems oder der Geschlechtsorgane sind möglich. Die Folgen können Atrophien der Mundschleimhaut, Blindheit, Gelenkkontrakturen, schwere Lungendefekte und Versterben aufgrund von Infektionen sein (Pavletic & Vogelsang, 2009). Andere Symptome, wie das Sicca-Syndrom, Lichen ruber oder Sklerodermie ähnliche Haut- und Schleimhautveränderungen, scheinen dagegen an Autoimmunerkrankungen zu erinnern (Tyndall & Dazzi, 2008). Außerdem ist das Auftreten einer chronischen GvHD mit einem deutlichen Verlust an Lebensqualität verbunden (Lee, Vogelsang & Flowers, 2003). Aufgrund der Schwere und Ausbreitung der Symptome lässt sich eine „limited“ von einer „extensive“ GvHD unterscheiden (Rank & Kolb, 2015). Einige Studien, u.a. Sullivan et al. (1989), Ozawa et al. (2007), Lee et al. (2007) weisen darauf hin, dass das Auftreten einer cGvHD die Rückfallquote der Leukämien drastisch senken kann. Gerade beim Auftreten einer „limited“ GvHD kann also durch den Graft-versus-Leukämie-Effekt das krankheitsfreie Überleben teilweise verbessert werden. Einen analogen Einfluss der GvHD auf die Rückfallquote wurde bei NHL-Patienten nicht bestätigt (Bierman et al., 2003).

Transplantatversagen

Ein Transplantatversagen ist gekennzeichnet durch eine mangelnde Erholung der Hämatopoese (primäres Transplantatversagen) bzw. ein Verlust der Knochenmarksfunktion nach erstem Anwachsen (sekundäres Transplantatversagen). Ein Transplantatversagen tritt bei etwa 5 bis 20% der allogenen transplantierten Patienten auf. Es ist eng verknüpft mit einer erheblich gesteigerten Morbiditäts- und Mortalitätsrate durch Infektionen, Blutungen aufgrund der Knochenmarkshypoplasie und Rückfall der Grunderkrankung (Lowsky & Messner, 2009).

Therapiebedingte Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation

Die Mortalitätsrate in den ersten 100 Tagen nach allogener SZT liegt zwischen 10-40% (Afessa & Peters, 2006). Bei Transplantationen von HLA-identischen Geschwistern sank die Mortalitätsrate von 50% (1970-1979) auf etwa 15% (2002-2006). Hauptgründe sind, neben den Rückfällen der Grunderkrankung, Infektionen, GVHD und multiples Organversagen. (Afessa & Peters, 2006; Horowitz, 2009). Auch wenn man ohne einen Rückfall der Grunderkrankung innerhalb der ersten zwei Jahre von einer wahrscheinlichen Heilung sprechen kann, liegt die Mortalität über viele Jahre höher als in der Allgemeinbevölkerung. (Socié et al., 1999). Spättoxizitäten verschiedener Organe und Zweitneoplasien gilt es also zu beachten, gerade bei der stetig wachsenden Zahl von Langzeitüberlebenden nach Stammzelltransplantationen (Buchholz & Ganser, 2009).

1.3 Beteiligte der Forschungskooperation

Die Daten wurden im Rahmen der ID-STEP Studie (ID-STEP: Identifying distress in stem cell transplanted patients) erhoben, einer Kooperation der Abteilung für Psychosomatische Medizin & Psychotherapie und der Inneren Medizin II des Universitätsklinikums Tübingen. Betreut wurde die Arbeit durch Professor Dr. med. Martin Teufel, leitender Oberarzt der Psychosomatik. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge, Leiter des GMP-Stammzelllabors, wurde die Rekrutierung der Patienten durchgeführt und die Erfassung der somatischen Daten realisiert.

1.4 Studienziele und Hypothesen

Folgende Ziele wurden in dieser Studie verfolgt:

- Erfassung der psychoonkologischen Belastung (Distress, Depressivität, Lebensqualität) von Patienten im Verlauf einer allogenen Stammzelltransplantation
- Ermittlung besonders belasteter Patientengruppen und Berechnung von Prädiktoren, die einen höheren Behandlungsbedarf vorhersagen
- Implementierung eines psychoonkologischen (computergestützten) Screenings in den klinischen Stationsalltag

Während die Erfassung der psychoonkologischen Belastungen im Verlauf der Therapie explorativ erfolgte, wurden beim Vergleich einzelner Patientengruppen folgende Hypothesen angenommen:

- Junge Patienten zeigen sich belasteter als ältere Patienten (Braamse et al., 2012; Simonton, Latif, Plante und Anaissie, 2009; Levin, Li, Riskind und Rai, 2007)
- Frauen sind in psychosozialen Aspekten stärker beeinträchtigt als Männer (Syrjala et al., 2004; Prieto et al., 2005; Bieri et al., 2008; Pidala, Anasetti & Jim 2009; Braamse et al., 2012)
- Patienten, die bereits eine SZT durchlaufen haben zeigen eine schnellere Erholung als Patienten ohne vorhergehende Therapie (Syrjaka et al., 2004)
- Distress und Depressivität vor Stammzelltransplantation ist vorhersagend für Distress und Depressivität nach erfolgter Transplantation (Hjermstad, Loge, Evensen, Kvaløy, Fayers & Kaasa, 1999; Leigh, Wilson, Burns & Clark, 1995; Lee et al., 2005; Braamse et al., 2012)

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Daten wurden im Rahmen einer psychoonkologischen Studie (ID-STEP) im Zeitraum von Juni 2013 bis Mai 2014 auf Station 92 KMT am Universitätsklinikum Tübingen erhoben. Alle Patienten wurden eingeschlossen, die zu dieser Zeit eine allogene Stammzelltransplantation aufgrund gesicherter hämatologischer/hämato-onkologischer Grunderkrankung erhalten sollten, Volljährigkeit besaßen, über ausreichende deutsche Sprachkenntnisse verfügten, in stationärer Behandlung der Medizinischen Klinik Tübingen (Innere Medizin II, Station 92 KMT) waren und die Fähigkeit zur Einwilligung in die Studie besaßen. Diese prospektiv angelegte Studie beinhaltete vier Messtermine und erstreckte sich von der stationären Patientenaufnahme kurz vor der Transplantation, über den Entlassungstermin und bis zum 55. Tag nach der Transplantation. Gemessen wurde die psychonkologische Belastung mithilfe von validierten Fragebögen (Distress-Thermometer, HSI, PHQ-2, HADS, EORTC-QLQ-C30). Nach der Zusage wurden die Patienten sowohl über den Ablauf und die Ziele der Studie, als auch ihren freiwilligen Charakter informiert. Jeder Patient konnte zu jedem Zeitpunkt ohne negative Konsequenzen aus der Studie austreten.

2.2 Die Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte zu definierten Zeitpunkten im Behandlungsplan.

- **T0:** Nach stationärer Aufnahme und damit kurz vor der Transplantation: Studienvorstellung mit Aushändigung einer Einverständnis- und Datenschutzerklärung, Eingangsinterview mit Selbsteinschätzung des Patienten und Belastungserfassung
- **T1:** Drei Tage nach der Transplantation: verkürzte Untersuchung aufgrund der akuten körperlichen Belastung und Schwächung der Patienten

- **T2:** Tag 25 nach Transplantation: bei regulärem Behandlungsplan kurz vor Entlassung des Patienten.
- **T3:** Tag 55 nach Transplantation: Die Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt bereits Zuhause. Die Untersuchung erfolgte hierbei entweder telefonisch oder mit Anbindung an die KMT-Ambulanz des UKT

Nach Zusicherung der Teilnahme wurden die Patienten zum Messzeitpunkt T0 mit dem Tablet zur Belastungserfassung (ePOS) vertraut gemacht und ihnen nach Eintragen der Namen, Datum und Messtermin die Tablet-PCs ausgehändigt. Damit folgt diese Arbeit einer randomisiert-kontrollierten Studie von Pfeiffer et al. (2013), die für das ePOS im Tumorsetting eine höhere Akzeptanz und vergleichbare Messergebnisse im Vergleich zu konventionellen Papierfragebögen nachgewiesen haben. Die elektronischen Fragebögen wurden zu allen Zeitpunkten übergangslos aneinandergereiht abgefragt. Die Dauer der Patientenbefragung dauerte für T0 ca. 30 Minuten, für T1 ca. 10 Minuten und für T2 und T3 ca. 15-20 Minuten. An den ersten drei Terminen (T0-T2) erfolgte die Datenerhebung des ID-STEP-Fragebogens mittels Tablet-PCs (ePOS). Am vierten Messtermin (T3) waren die Patienten bereits wieder in die Häuslichkeit zurückgekehrt, die Datenerhebung wurde hier entweder ambulant mit ePOS oder telefonisch mit Papierfragebögen realisiert. In Einzelfällen waren Patienten zu bestimmten Zeitpunkten nicht erreichbar, in medizinischer oder intensiv-medizinischer Behandlung oder zu geschwächt, um die Fragebögen zu beantworten. Hier wurde versucht in den folgenden drei Tagen (T0) bzw. einen Tag vorher bis höchstens vier Tage später (T1-T3) die Datenerhebung durchzuführen. Die Tabelle 2 gibt dabei einen Überblick welche Fragebögen an den einzelnen Messzeitpunkten verwendet wurden. Zu den Messzeitpunkten T0, T2, T3 wurde jeweils der komplette Fragebogensatz abgefragt. Zum Zeitpunkt T1 zeigten sich die Patienten besonders geschwächt, weswegen hier auf den zeitintensiven HSI, den PHQ-2 und den E-ORTC verzichtet wurde. Zum Eintritt der Studie (T0) wurde außerdem ein kurzes Eingangsgespräch sowie ein Selbsteinschätzungsinterview durchgeführt.

Tabelle 1

Einsatz der Messinstrumente zu den Messzeitpunkten T0-T3

Messzeitpunkt	Distress-Thermometer	HADS	EORTC-QLQ-C30	HSI	PHQ-2
T0	✓	✓	✓	✓	✓
T1	✓	✓			
T2	✓	✓	✓	✓	✓
T3	✓	✓	✓	✓	✓

2.3 Patientenkollektiv

Während der Datenerhebung wurden 72 Patienten zur allogenen Transplantation aufgenommen. Sieben Patienten wurden ausgeschlossen, da sie die Teilnahme ablehnten (3) oder nicht rechtzeitig erreicht werden konnten (4). Die Gesamtzahl der teilnehmenden Patienten belief sich ursprünglich auf $N = 65$. Drei stationär aufgenommene Patienten wurden anfänglich zwar untersucht, erhielten aber wegen eines kritisch verschlimmerten Allgemeinzustandes bzw. Infektionen keine Transplantation und wurden somit nachträglich ausgeschlossen (early drop out). Die korrigierte Teilnehmerzahl beläuft sich auf $N = 62$ (Durchschnittsalter = 52.2 Jahre, $SD = 14.1$, $Range = 20-71$ Jahre). 58 Patienten haben mit dem Zeitpunkt T0 begonnen, vier Patienten waren zu Beginn der Studie bereits transplantiert und wurden erstmals bei T1 (2) bzw. T2. (1) oder T3 (1) untersucht.

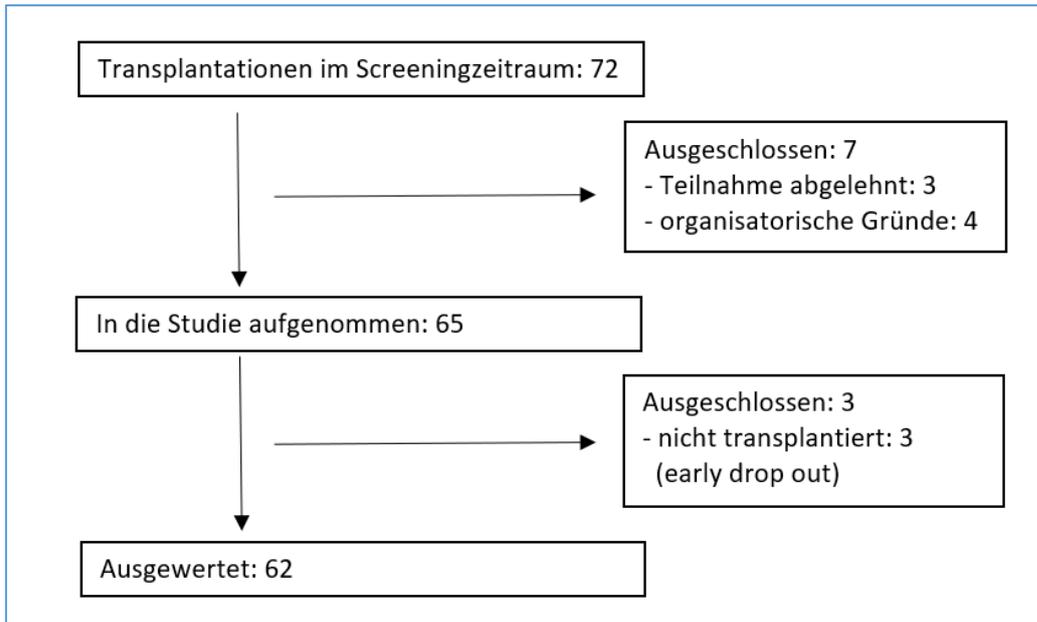


Abbildung 6. Rekrutierung der Patienten.

Die über die Messzeitpunkte sinkende Patientenzahl (Tabelle 1) ergibt sich durch Studienabbruch, akute Belastungen, medizinische Maßnahmen oder Tod. Neun Patienten (14,5%) sind im Zeitraum zwischen T0 und T3 verstorben. Für alle Patienten wurden fünf Messzeitpunkte geplant, wobei T4 (nach einem halben Jahr) und T5 (nach einem Jahr) nicht Gegenstand dieser Arbeit sind.

Tabelle 2

Patientenkollektiv zu den Messzeitpunkten T0-T3

Messzeitpunkt	Patientenzahl	In %
T0	58	93.5
T1	56	90.3
T2	49	79
T3	43	69.4
Total	62	100

2.4 Einteilung der Patienten

2.4.1 Einteilung nach Diagnose

Die verschiedenen Einzeldiagnosen der Patienten wurden vier unterschiedlichen Gruppen verwandter Diagnosen zugeordnet, um diese genauer hinsichtlich der Belastung im Behandlungsverlauf beleuchten zu können.

Die erste Gruppe bilden die akuten Leukämien mit AML (30 Patienten) und ALL (5) sowie das MDS (7), das als Vorstufe zur AML betrachtet werden kann. Die zweite Gruppe setzt sich aus Erkrankungen zusammen, die als MPN bezeichnet werden. Zu ihnen zählen die CML (1) und die OMF (4). Die dritte Gruppe bilden die Lymphome, mit Hodgkin-Lymphomen (1) sowie den NHL (9), zu denen auch das MM (4) gerechnet wird. Die AA (1) ist unter den teilnehmenden Patienten die einzige nichtmaligne Diagnose und bildet gesondert die vierte Gruppe.

2.4.2 Einteilung nach Konditionierungsschema

Einer Studie von Bacigalupo et al. (2009) folgend lassen sich die Konditionierungsregime basierend auf der Dauer der Panzytopenien und dem Erfordernis einer Transplantation von Stammzellen in drei Kategorien einordnen:

- myeloablative (MA) Konditionierung
- intensitätsreduzierte Konditionierung (RIC)
- nicht-myeloablative (NMA) Konditionierung

Während MA Regime in den meisten Fällen irreversible Panzytopenien auslösen und eine Transplantation von Stammzellen unabdingbar ist, lösen NMA-Regime nur minimale Zytopenien aus, eine Stammzelltransplantation ist hier nicht notwendig. Die RIC-Regime stehen zwischen NMA und MA. Auch sie können andauernde Zytopenien auslösen und erfordern die Transplantation von Stammzellen. Für MA Regime gilt ein Einsatz

von Ganzkörperbestrahlung (Total body irradiation: TBI) ≥ 5 Gy als Einzeldosis oder ≥ 8 Gy fraktioniert bzw. Busulfan in einer Dosis >8 mg/kg.

RIC-Regime verwenden im Vergleich zu MA Regimen eine um mindestens 30% reduzierte Dosis an alkylierenden Substanzen bzw. TBI. Die meisten dieser RIC-Regime bestehen aus einer Kombination von Fludarabinen und einer alkylierenden Substanz wie Melphalan, Busulfan oder Thiotepa in reduzierten Dosen bzw. einer weniger intensiven Ganzkörperbestrahlung (Bacigalupo et al., 2009).

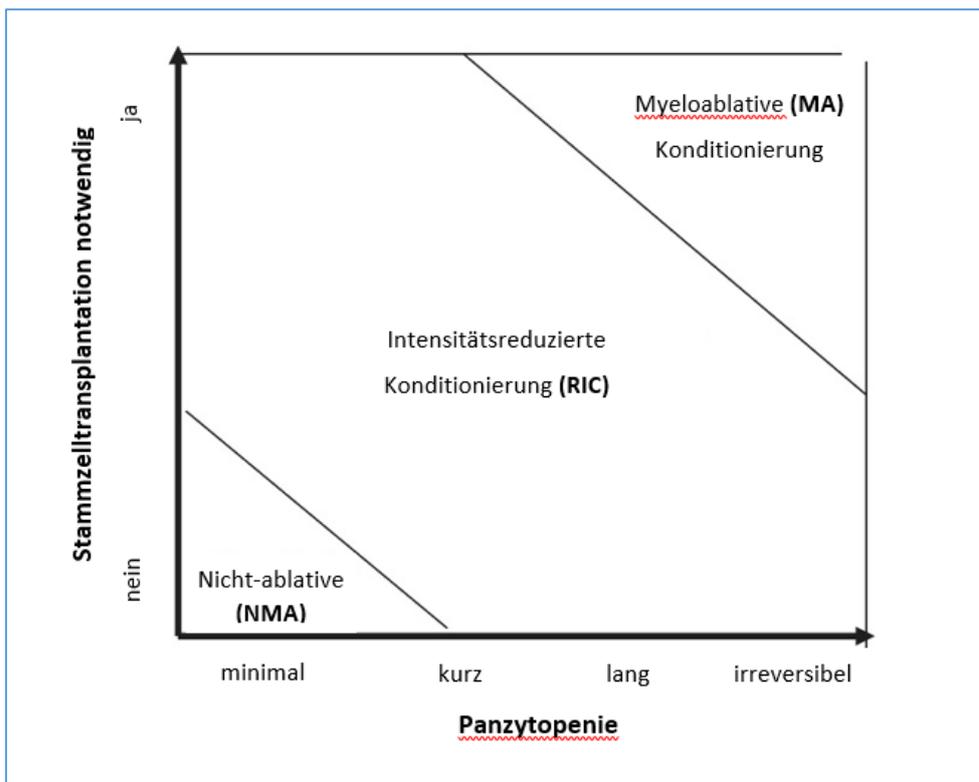


Abbildung 7. Einteilung der Konditionierungsregime anhand Panzytopenie-Dauer und Notwendigkeit einer Stammzelltransplantation (modifiziert nach Bacigalupo et al., 2009).

Die an dieser Studie teilnehmenden und allogent transplantierten Patienten wurden entsprechend ihrer Konditionierung einer RIC-Gruppe (48) und einer MA-Gruppe (14) zugeordnet und im Folgenden auch gesondert betrachtet.

2.5 Messinstrumente

2.5.1 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ist ein international bewährtes, reliables und valides Messinstrument, um Angst und Depression zu erfassen und wurde von Zigmond und Snaith schon 1983 etabliert (Zigmond, Snaith, 1983; Hermann, 1997). Eine etablierte deutsche Version ist die HADS-D, ein Screeningverfahren, das entwickelt wurde, um psychiatrische Komorbiditäten „primär für Patienten in der somatischen Medizin“ detektieren zu können. Sie eignet sich auch für Messungen im Krankheitsverlauf (Herrmann-Lingen, Buss & Snaith 2011). Die HADS-Skala setzt sich aus 14 Items über Depressivität bzw. Angst in der letzten Woche zusammen, sieben ergeben die Subskala „Angst“ (HADS-D/A) und sieben ergeben die Subskala „Depressivität“ (HADS-D/D). Bei beiden Subskalen ist ein Punktsammenwert von 21 erzielbar. ‚0-7‘ Punkte gelten als „non-cases“, ‚8-10‘ als „mögliche cases“ und ‚11-21‘ als „wahrscheinliche cases“ (Herschbach & weiss, 2010). Erreichen die Patienten überschwellige Werte, ist eine weiterführende Diagnostik indiziert (Herrmann-lingen et al., 2011). Die HADS wurde in dieser Studie lediglich als Referenz für das Ultra-Kurz-Screening-Instrument PHQ-2 verwendet.

2.5.2 Hornheider Screening-Instrument (HSI)

Das Hornheider Screening-Instrument (HSI) leitet sich aus dem Hornheider Fragebogen (HF) ab. Während der HF noch speziell für Tumorerkrankungen aus dem dermatologischen Spektrum entwickelt wurde, kann der HSI zum Erfassen der Betreuungsbedürftigkeit aller onkologischen Patienten unabhängig von Diagnose, Stadium oder Behandlungsart dienen (Strittmatter, Mawick & Tilkorn, 2000) und eignet sich v.a. für erste Anamnesegespräche in der klinischen Routine (Strittmatter, Tilkorn & Mawick, 2002). Im Rahmen der ID-STEP wurden sowohl eine elektrische Fragebogen-Version, der Patient kreuzt hier selbst die vorgegeben Antwortmöglichkeiten an (T0 und T2), als auch die Interview-Version verwendet, bei welcher der Untersucher (in unserem Fall per Telefon) die Antworten im Sinne des Patienten ankreuzt (T3-T5). Gemessen werden sieben Items,

einer Einschätzung zum körperlichen bzw. seelischen Befinden folgen Fragen zu krankheitsunabhängiger Belastung, der Existenz einer Vertrauensperson, dem Belastungsgrad der Familie, nach erhaltener Fähigkeit zur Ruhe zu kommen und schließlich die Frage nach der Güte der Aufklärung über die Krankheit bzw. Behandlung. Als Antwortkategorien für die Items Nr. 1, Nr. 2 und Nr. 7 gelten: ,0' = „eher gut“; ,1' = „mittel“; ,2' = „eher schlecht“. Für die Items Nr. 3 und Nr. 5 gilt: ,2' = „ja“; ,0' = „nein“. Die Antwortkategorien für die Items Nr. 4 und Nr. 6 sind: ,0' = „ja“; ,2' = „nein“. Der Summenscore errechnet folglich Werte zwischen 0 und 14 (Herschbach & Weis, 2010). Die Auswertung erfolgt anhand eines Algorithmus auf Basis einer Diskriminanzanalyse in „Betreuungsbedarf ja/nein“. Als betreuungsbedürftig gelten Patienten mit einer HSI-Summe ≥ 4 . Das HSI ist ein zugleich valides wie auch ökonomisches Messinstrument (Rumpold, Augustin, Zschocke, Strittmatter & Söllner, 2001).

2.5.3 EORTC-QLQ-C30

Das Quality of Life Questionnaire der European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC-QLQ-C30, ist ein reliables und international validiertes Messinstrument der Lebensqualität von Krebspatienten. Das EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität bestehend aus 30 Items (Aaronson, 1993). Einer Studie von Meraner et al. (2009) und Schaeffeler et al. (2015) folgend beschränkt sich diese Studie bei ursprünglich fünf funktionalen Skalen auf die Verwendung der Skalen ‚Role Functioning‘ und ‚Emotional Functioning‘. Alle Skalen werden linear transformiert und erreichen Werte von 0 bis 100, wobei höhere Werte auf einer Skala ein höheres Funktionslevel anzeigen (Bieri et al., 2008). Die Skala der ‚Emotional Functioning‘ hat hinsichtlich der Notwendigkeit einer psychoonkologischen Behandlung den höchsten prognostischen Wert und wird durch die Skala der ‚Role Functioning‘ bezüglich Berufs- und Freizeittätigkeiten ergänzt. Zusammen bestehen beide Skalen aus nur 6 items und sind somit kürzer als vergleichbare Messinstrumente (Meraner et al., 2009).

2.5.4 Ultra-Kurz-Screening-Instrumente

Ziel dieser Studie war es neben dem Erfassen von Zeitpunkten besonderer Belastung bzw. besonders belasteter Subgruppen auch Messmethoden einzusetzen, die sich für den klinischen Alltag eignen. Die Entwicklung von Ultra-kurz-Screeninginstrumenten war in den letzten Jahren ein Forschungsschwerpunkt in der Psychoonkologie (Mitchell, 2007). Diese Ultra-kurz-Screeninginstrumente (<5 Items) wie das Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2) oder das Distress Thermometer (DT) stellen auch gerade für viel beschäftigte Kliniker eine exzellente Möglichkeit dar, Patienten mit psychischem Distress, Depressionen oder Angst herauszufiltern (Ryan, Gallagher, Wright & Cassidy, 2012; Vodermaier, Linden & Siu, 2009). In einer gepoolten Analyse hebt Mitchell (2007) ihre Stärke heraus, vermutete Fälle ausschließen zu können. Allerdings weist er auch darauf hin, dass bei positiv gescreenten Patienten immer noch tiefergehende Untersuchungen notwendig sind und sie nicht alleine ausreichen, um Diagnosen zu stellen. Die vielfach beschriebene Schwäche liegt in der eher geringen Spezifität und damit dem Erzeugen einer hohen Falsch-Positiv-Rate (Ryan et al., 2007). Bestechend sind somit der wenig zeitaufwändige Charakter und eine Sensitivität von über 90% (Whooley, Avins, Miranda & Browner, 1997).

2.5.4.1 Distress-Thermometer (DT)

Das Distress-Thermometer wurde durch das US-amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN) entwickelt. Es dient als Ultra-Kurz-Screening-Instrument der Erfassung von Distress/psychosozialer Belastung bei onkologischen Patienten, unabhängig von Stadium und Behandlung der Erkrankung (Herschbach & Weis, 2010). Mehnert, Müller, Lehmann und Koch (2006) entwickelten hierfür 2006 eine deutsche Version. Das Distress-Thermometer besteht zum einen aus einer Analogskala, dargestellt als Thermometer, und dient der Selbstbeurteilung des Belastungsgrades von ,0‘ „gar nicht belastet“ bis ,10‘ „extrem belastet“. Zum anderen besteht es aus einer Liste, welche verschiedene Problemfelder („praktische Probleme“, „familiäre Probleme“, „emotionale Probleme“, „spirituelle/religiöse Belange“ und „körperliche Probleme“) anhand 36 Items dichotom

mit „ja“ bzw. „nein“ abfragt (Herschbach & Weis, 2010) und somit ein Indiz gibt, auf welchem Feld Behandlungsbedarf besteht. Ein Cut-Off-Wert von $\geq 4'$ bzw. $\geq 5'$ kann als Indikator für eine behandlungsbedürftige Belastung eingestuft werden (Mehnert, Müller, Lehmann & Koch, 2006). Während ältere Studien zur psychischen Belastung onkologischer bzw. hämatookologischer Patienten noch mit einem Cut-Off-Wert von $5'$ arbeiten (Roth, Kornblith, Batel-Copel, Peabody, Scher & Holland, 1998; Trask et al., 2002), tendieren neuere Studien zu einem Cut-Off-Wert von $4'$ (Ransom, Jacobsen & Booth-Jones, 2006; Ryan, Gallagher, Wright & Cassidy, 2012) und heben die Konkordanz zu den Cut-Off-Werten des HADS hervor (Jacobsen et al., 2005). Auch das NCCN empfiehlt in seinen aktuellen Leitlinien einen Cut-Off-Wert von $\geq 4'$ (NCCN, 2014). Bauwen et al. (2008) entwickelten ein Distress Barometer (DB), das die Analogskala des Distress-Thermometers farblich adaptierte und somit den Distress so weiter visualisierte, „kein Distress“ ($0' = \text{grün}$), „moderater Distress“ ($5' = \text{gelb}$), „extremer Distress“ ($10' = \text{rot}$). Auch beim überwiegend elektronischen Screening im Rahmen dieser Studie kam das farblich adaptierte DB zum Einsatz. Zur Vereinfachung wurde aber weiter mit DT' abgekürzt. Die Objektivität, Reliabilität und Validität des Messinstrumentes wurde national wie international bereits hinreichend untersucht (Herschbach & Weis, 2010; Mitchell, 2007).

2.5.4.2 Patient Health Questionnaire (PHQ)

Das Patient Health Questionnaire (PHQ) wurde von Spitzer, Kroenke, und Williams (1999) aus dem Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) diagnostic instrument entwickelt (Spitzer et al., 1994). Im Gegensatz zum PRIME-MD ist es ein Instrument, das nur durch den Patienten selbst beurteilt wird (Spitzer, Kroenke, & Williams, 1999). Das im Rahmen dieser Studie verwendete PHQ-2 besteht aus den ersten beiden Items des PHQ-9 und bezieht sich auf das Befinden in den letzten beiden Wochen. Erfragt wird: „wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten“ und „Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit“. Beide Items können mit „überhaupt nicht“, „an einzelnen Tagen“, „an mehr als der Hälfte der Tage“ oder „beinahe jeden Tag“ beantwortet werden und werden mit $0'$, $1'$, $2'$ und $3'$ bewertet. Als Ergebnis kann eine

Summe zwischen ,0' und ,6' erzielt werden. Ein Cut-Off-Score von ≥ 3 hat eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 92% für major depression (Kroenke, Spitzer & Williams, 2003).

Das PHQ-2 eignet sich um Depressionen zu erfassen, den Schweregrad einzustufen sowie Veränderungen über die Zeit zu messen (Löwe, Kroenke & Gräfe, 2005) und aufgrund seiner Validität und Kürze ist ideal für die klinische Praxis (Kroenke et al., 2003).

2.6 Statistische Auswertung

Die Statistik und Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem Programm SPSS 22. Zur Überprüfung der Normalverteilungsannahme wurde der Kolmogorow-Smirnow-Test gerechnet. Dieser ergab ein signifikantes Ergebnis (Anhang S. 97), weshalb die Annahme der Normalverteilung nicht unterstützt werden kann. Die Varianzhomogenität wird vorausgesetzt. Zudem kann die Voraussetzung der intervallskalierten Daten bei allen untersuchten Merkmalen als gegeben betrachtet werden. Da die Varianzanalyse als relativ robustes Verfahren gilt, kann die statistische Analyse mithilfe der Varianzanalysen angesichts der Stichprobengröße gerechtfertigt werden (Bortz, 2005).

Nach Erhebung der Mittelwertverläufe der Grundgesamtheit ($N = 62$) der Fragebögen zu den einzelnen Messzeitpunkten wurde mit den zu allen Zeitpunkten untersuchten Patienten ($n = 36$) eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0.05$ vereinbart, für alle Messungen galt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%. Auch wenn der Mauchly-Test bei allen Verläufen nicht signifikant war und von Sphärizität ausgegangen werden konnte, wurde aufgrund der Reduktion der Stichprobengröße der Varianzanalyse auf $n = 36$ eine Korrektur der Freiheitsgrade nach „Greenhouse-Geisser“ durchgeführt und angegeben. Im Post Hoc Vergleich wurde mit dem Korrekturverfahren nach Bonferroni gearbeitet. Die Berechnung eines Zusammenhangs von Alter und Distress wurde mithilfe einer verteilungsfreien

Spearman Rang-Korrelation realisiert. Für einen Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen (Geschlecht, Diagnose, Vortransplantationen, Konditionierung) wurde zunächst mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung für das Distress-Thermometer mit zu allen Zeitpunkten untersuchten Patienten ($n = 36$) durchgeführt. Anschließend wurde außerdem mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse nach Unterschieden zwischen den Gruppen (Geschlecht, Diagnose, Vortransplantationen, Konditionierung, aGvHD) zu einzelnen Messzeitpunkten mit verschiedenen Messzeitinstrumenten geschaut. Dadurch war es möglich, eine größere Patientenzahl einzuschließen. Zur Ermittlung von Prädiktoren für Distress (DT) und Depressivität (PHQ) zu den Zeitpunkten T2 und T3 wurden schließlich lineare Regressionen gerechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der teilnehmenden Patienten ($N = 62$) lag bei 52.2 Jahren ($SD = 14.1$, $Range = 20-71$ Jahre).

3.1.1 Soziodemographische Patientendaten

In der nachfolgenden Tabelle 3 sind die soziodemographischen Daten der Stichprobe aufgeführt.

Tabelle 3

Soziodemographischen Daten der Patienten

	Häufigkeit ($N = 62$)	in Prozent
Geschlecht		
männlich	39	62.9
weiblich	23	37.1
Familienstand		
keine Partnerschaft	8	12.9
Partnerschaft, unverheiratet	2	3.2
verheiratet	45	72.6
geschieden	5	8.1
verwitwet	2	3.2
Wohnsituation		
allein	8	12.9
mit Partner	28	45.2
allein mit Kind(ern)	2	3.2
mit Partner(in) und Kind(ern)	18	29.0
mit Eltern	6	9.7
Kinder		
nein	19	30.6

ja	43	69.4
<hr/>		
Bildungsabschluss		
<hr/>		
kein Schulabschluss	1	1.6
Haupt/Volksschulabschluss	21	33.9
Realschulabschluss	14	22.6
Fachabitur/Abitur	2	3.2
abgeschlossenes Studium	18	29
Sonstiges	5	8.1
k.A.	1	1.6
<hr/>		
Beruflicher Status		
<hr/>		
erwerbstätig	40	64.5
nicht erwerbstätig	22	35.5
<hr/>		
Erwerbstätigkeit		
<hr/>		
selbständig	5	8.1
Beamter/Beamtin	3	4.8
Angestellte/r	28	45.2
Arbeiter/in	3	4.8
K.A.	23	37.1
<hr/>		
Erwerbslosigkeit		
<hr/>		
Hausfrau/mann	2	3.2
arbeitslos	2	3.2
Rente	15	24.2
Erwerbs/Berufsunfähigkeits- rente	1	1.6
Schule/Studium	2	3.2
Sonstiges	1	1.6
K.A.	39	62.9
<hr/>		

3.1.2 Klinische Patientendaten

In der nachfolgenden Tabelle 4 sind die klinischen Daten der Stichprobe aufgeführt.

Tabelle 4

Klinische Daten der Patienten

	Häufigkeit (N = 62)	in Prozent
Diagnose		
Akute Leukämien und MDS	42	67.7
MPN	5	8.1
Lymphome	14	22.6
Aplastische Anämie	1	1.6
Konditionierung		
MA	14	22.6
RIC	48	77.4
Vorherige SZT		
0	49	79
1	11	17.7
2	2	3.2
Vorherige depressive Episode		
nein	50	80.6
ja	12	19.4
Psychotherapie		
nein, noch nie	54	87.1
ja	8	12.9
Einnahme Beruhigungsmittel		
nein	52	83.9
ja, täglich	9	14.5
ja, nach Bedarf	1	1.6

Anmerkung. Elf Patienten erhielten vor dieser Behandlung schon eine, zwei Patienten schon zwei Stammzelltransplantationen. Diese waren ausnahmslos autolog. MDS = Myelodysplastisches Syndrom, MPN = Myeloproliferativen Neoplasie, MA = myeloablativ, RIC = intensitätsreduziert.

3.2 Psychoonkologische Belastung im Therapieverlauf

Im Folgenden werden zunächst Distress, Depressivität und Lebensqualität zu den verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt. Ungeachtet der Fluktuationen im Patientenkollektiv, die zwischen den Messzeitpunkten unvermeidbar waren. Die Patientenzahlen unterscheiden sich zwischen einzelnen Messzeitpunkten ($n = 58$ für T0, $n = 56$ für T1, $n = 49$ für T2 und $n = 43$ für T3), aber zu jedem Messzeitpunkt wurden von den teilnehmenden Patienten die jeweiligen Fragebögen vollständig bearbeitet.

3.2.1 Distress (DT)

Für die mit dem DT gemessenen Mittelwerte ist von T0 ($M = 3.91$; $SD = 2.69$) auf T1 ($M = 5.66$; $SD = 2.78$) ein Anstieg zu verzeichnen. Über T2 ($M = 5.16$; $SD = 2.5$) sinkt der mittlere Distress im Laufe der nächsten Wochen wieder ab, bleibt bei T3 ($M = 4.6$; $SD = 2.26$) aber weiterhin über dem Anfangsniveau vor Transplantation. Wählt man einen Cut-Off-Wert von ,5', so sind die Mittelwerte der Messzeitpunkte T1 und T2 überschwerlig. Legt man den vom NCCN empfohlenen Cut-Off-Wert von ,4' an, so befindet sich zudem auch der Mittelwert von T3 über dieser Schwelle (Abbildung 8). In der Tabelle 5 sind zudem die mit dem DT erhobenen Problemfelder zu den Messzeitpunkten aufgeführt.

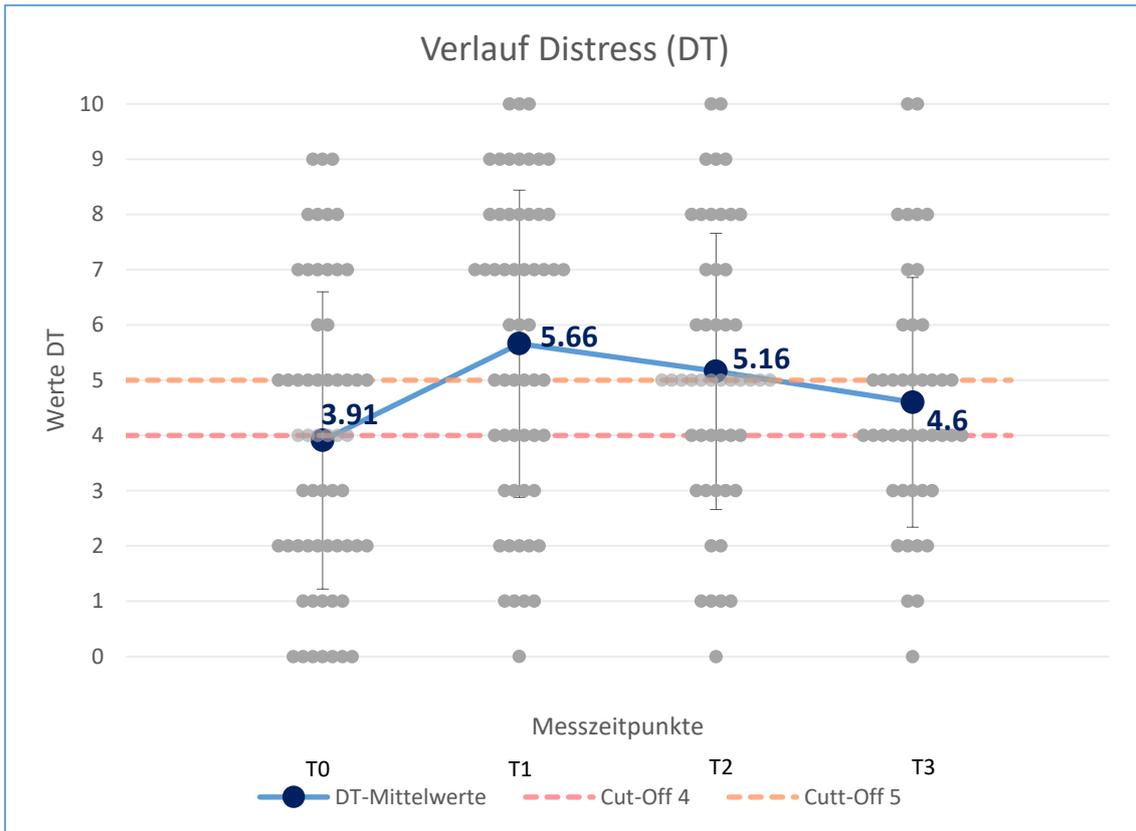


Abbildung 8. Verlauf Distress (DT). Die Werte einzelner Patienten zu den Messzeitpunkten werden als hellgraue Punkte hinterlegt dargestellt. Die Mittelwerte werden als dunkelblaue Punkte dargestellt. Beide möglichen Cut-Off-Werte des DT von ,4' (rosa) bzw. ,5' (orange) werden als gestrichelte Linie angegeben.

Tabelle 5

Problemfelder des DT zu einzelnen Messzeitpunkten

	Häufigkeit	in Prozent
T0	<i>n</i> = 58	
Praktische Probleme	10	17.2
Familiäre Probleme	3	5.2
Emotionale Probleme	32	55.2
Spirituelle Probleme	3	5.2
Körperliche Probleme	39	67.2
T1	<i>n</i> = 56	

Praktische Probleme	6	10.7
Familiäre Probleme	1	1.8
Emotionale Probleme	33	58.9
Spirituelle Probleme	2	3.6
Körperliche Probleme	55	98.2
<hr/>		
T2	<i>n</i> = 49	
<hr/>		
Praktische Probleme	9	18.4
Familiäre Probleme	3	6.1
Emotionale Probleme	30	61.2
Spirituelle Probleme	3	6.1
Körperliche Probleme	47	95.9
<hr/>		
T3	<i>n</i> = 43	12.9
<hr/>		
Praktische Probleme	10	23.3
Familiäre Probleme	2	4.7
Emotionale Probleme	28	65.1
Spirituelle Probleme	4	9.3
Körperliche Probleme	41	95.3
<hr/>		

3.2.2 Distress (HSI)

Mit dem HSI-Fragebogen steigen die mittleren Distress-Werte von T0 ($M = 2.74$; $SD = 1.66$), über T2 ($M = 3.59$; $SD = 2.11$), sogar noch nach Wochen bis T3 ($M = 3.65$; $SD = 2.53$) an. Bei einem Cut-Off-Wert von ‚4‘ bleiben diese Werte aber zu allen Zeitpunkten unterschwellig (Abbildung 9). Unmittelbar nach Transplantation (T1) fand keine Untersuchung mittels HSI-Frageboen statt.

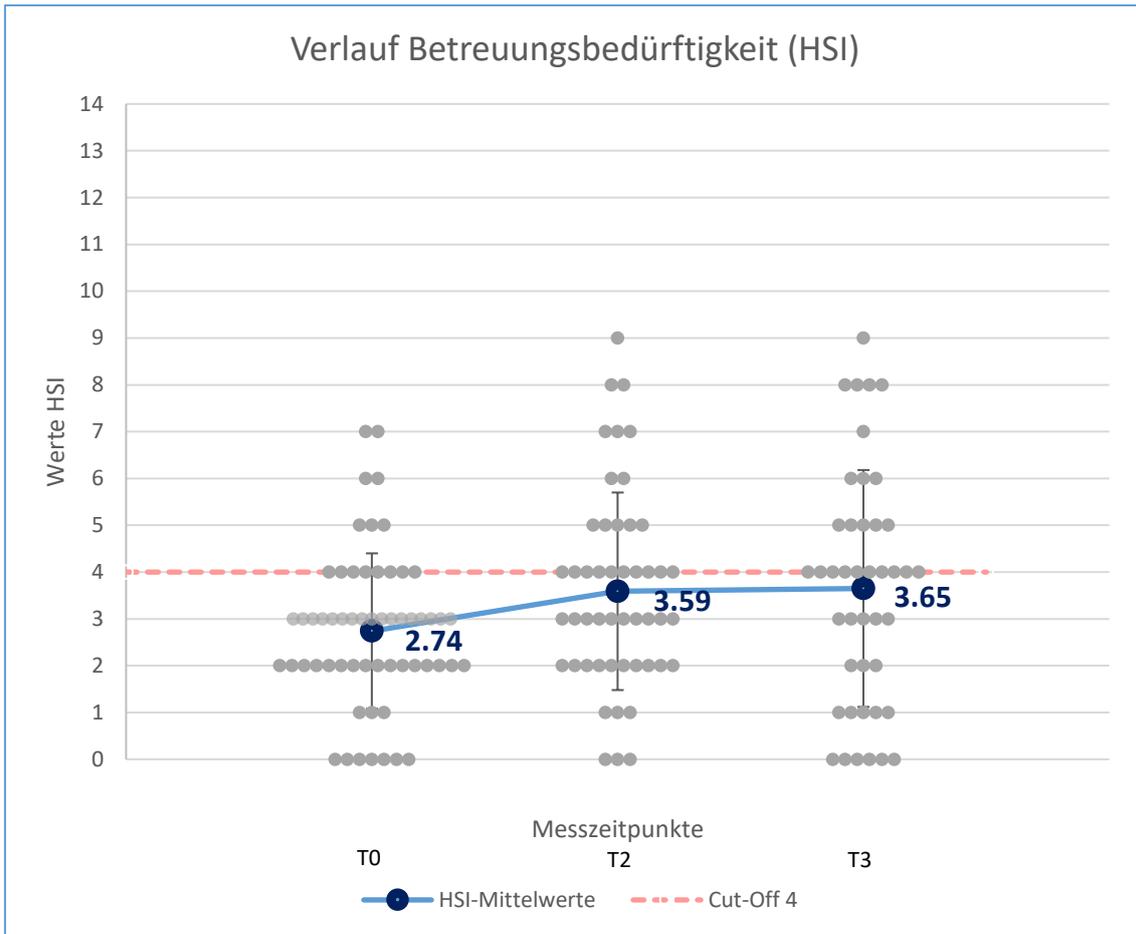


Abbildung 9. Verlauf Distress (HSI). Die Werte einzelner Patienten zu den Messzeitpunkten werden als hellgraue Punkte hinterlegt dargestellt. Die Mittelwerte werden als dunkelblaue Punkte dargestellt. Der Cut-Off-Wert von ,4' wird als rosa gestrichelte Linie angegeben.

3.2.3 Depressivität (PHQ-2)

Die Depressivität gemessen mit dem PHQ-2 zeigt zunächst einen Anstieg von T0 ($M = 1.19$; $SD = 1.3$) auf T2 ($M = 2.02$; $SD = 1.51$) und fällt in den Wochen darauf bis T3 ($M = 1.58$; $SD = 1.56$) wieder ab. Alle Mittelwerte der drei Messzeitpunkte befinden sich unter der Schwelle zur Behandlungsindikation (Abbildung 10).

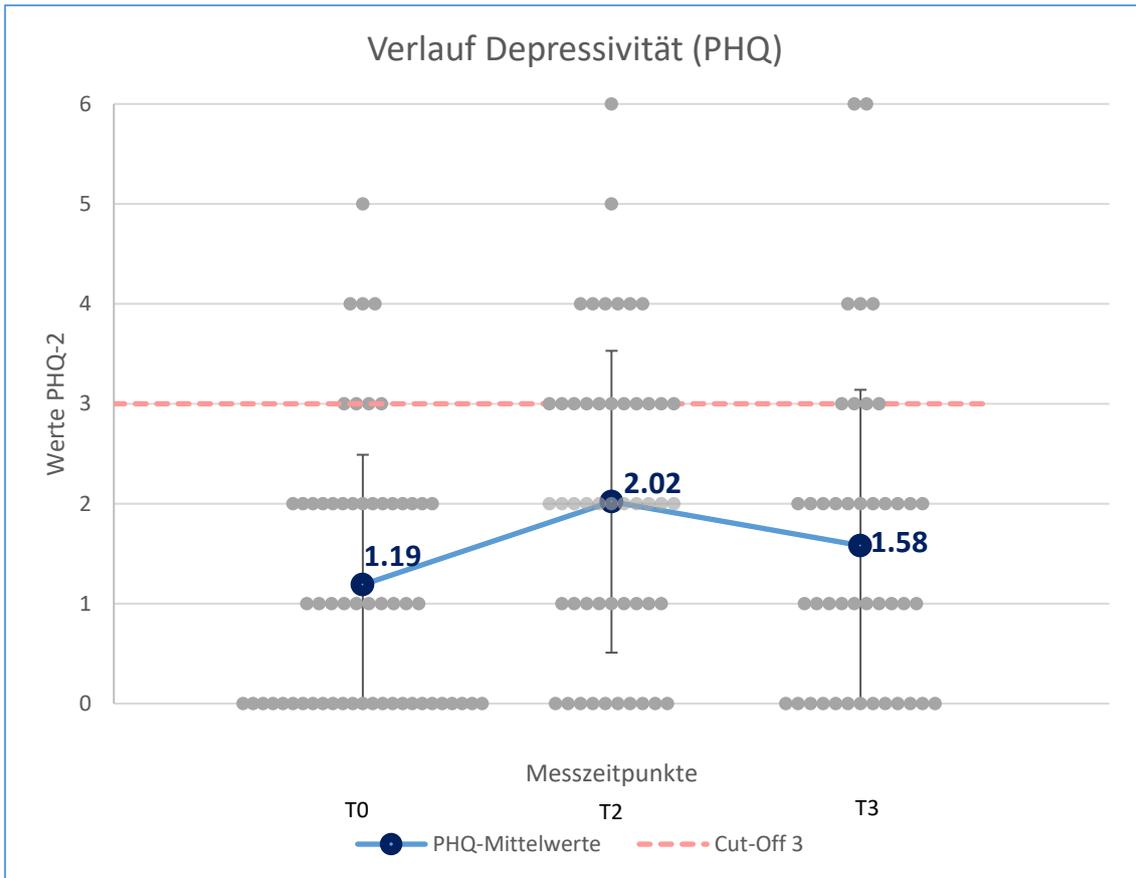


Abbildung 10. Verlauf Depressivität (PHQ-2). Die Werte einzelner Patienten zu den Messzeitpunkten werden als hellgraue Punkte hinterlegt dargestellt. Die Mittelwerte werden als dunkelblaue Punkte dargestellt. Der Cut-Off-Wert von ‚3‘ wird als rosa gestrichelte Linie angegeben.

3.2.4 Lebensqualität (EORTC)

Die erhobenen Daten zur Lebensqualität mit der Rolle bzw. Emotional Function des E-ORTC-Fragebogens zeigen einen unterschiedlichen Verlauf. Die erzielten Werte der Emotional Function verlaufen von T0 ($M = 65.09\%$; $SD = 23.28$), über T2 ($M = 58.50\%$; $SD = 24.85$) bis T3 ($M = 65.89\%$; $SD = 25.71$) relativ konstant. Dagegen findet sich bei der Role Function von T0 ($M = 56.32\%$; $SD = 38.72$) zu T2 ($M = 30.27\%$; $SD = 30.56$) eine Abnahme der Prozentzahl. Bei T3 ($M = 47.29\%$; $SD = 29.31$) nähert sie sich dagegen wieder an den Ausgangswert an (Abbildung 11).

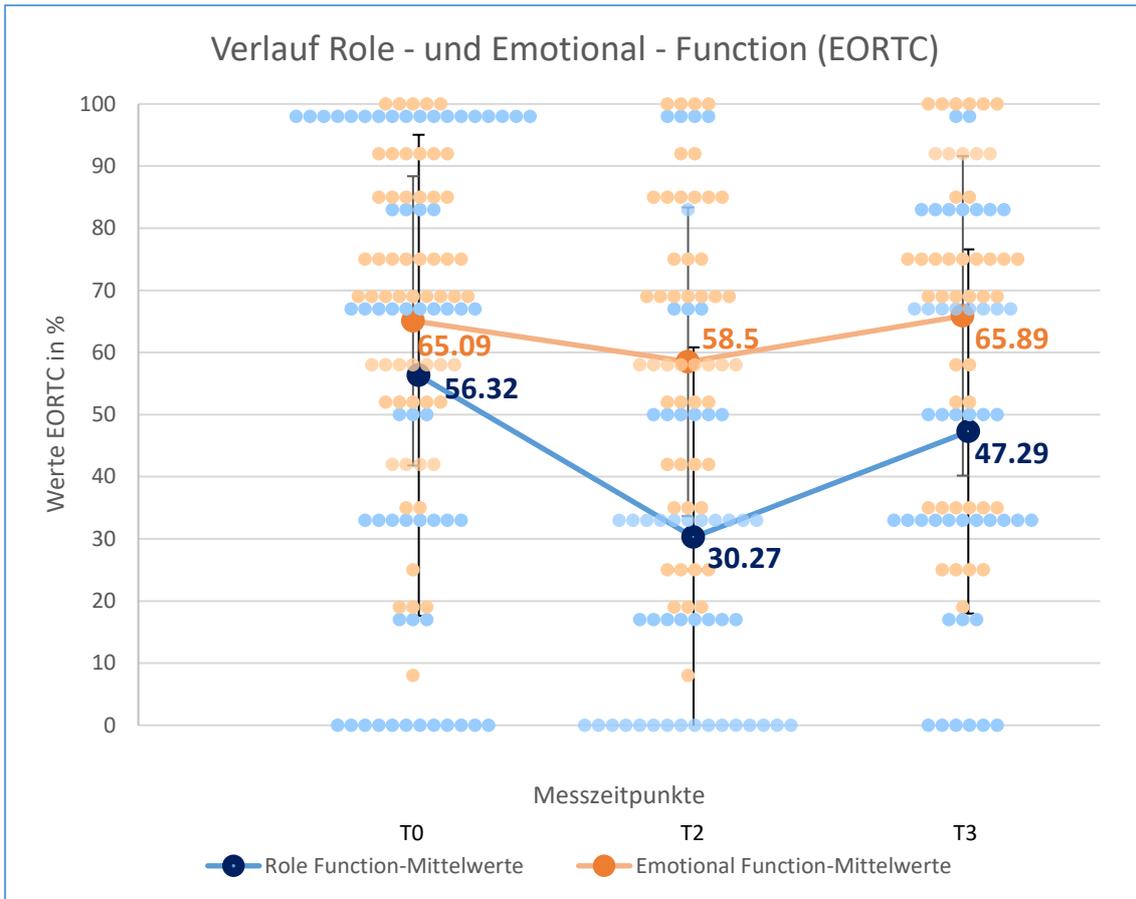


Abbildung 11. Verlauf Lebensqualität (Role und Emotional Function, EORTC). Die Werte einzelner Patienten zu den Messzeitpunkten werden als hellblaue Punkte (Role Function) bzw. mandelweiße Punkte (Emotional Function) hinterlegt dargestellt. Die Mittelwerte werden als dunkelblaue Punkte (Role Function) bzw. orangene Punkte (Emotional Function) angegeben.

3.3 Behandlungsindikation mit einzelnen Messinstrumenten

Nimmt man die etablierten Cut-Off-Werte der einzelnen Fragebogen und betrachtet die überschwellig gescreenten Patienten zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten (Tabelle 6), so ergeben sich für die daraus abzuleitende Behandlungsindikation einige Auffälligkeiten. Generell zeigen alle Messinstrumente von T0 bis T1 bzw. T2 ansteigende Prozentzahlen der Patienten mit überschwelligen Werten. Die Fragebögen, die auf eine Distress prüfen (DT, HSI), zeigen zu allen Messzeitpunkten deutlich höhere Behandlungsindikationen an, als die speziell auf Depressionen bzw. Angst abzielenden Fragebögen (PHQ-2, HADS-D/D, HADS-D/A). Während die vergleichende Anwendung von einem Cut-

Off-Wert von ‚4‘ bzw. ‚5‘ beim Distress-Thermometer von T0 bis T2 um etwa 10 Prozentpunkte abweichende, auffällige Ergebnisse liefert, unterscheidet sich der Patientenanteil mit überschwelligen Werten bei T3 um ganze 25.6 Prozentpunkte (46.5% vs. 72.1%). Bei einem Cut-Off-Wert von ‚5‘ scheint die Behandlungsindikation bei T3 (46.5%) gegenüber T2 (63.3%) somit rückläufig zu verlaufen. Dagegen scheint bei einem Cut-Off-Wert von ‚4‘ das Distresserleben bei T3 (72.1%) gegenüber T2 (75.5%) auf einem hohen Niveau zu verbleiben. Auch das HSI verzeichnet, bei relativ niedrigem T0-Wert (25.9%), eine hohe Belastung bei T3 (55.8%). Zu Beginn (T0) werden im PHQ-2 nur 13.8% der Patienten als auffällig bewertet. Bei T2 ist dagegen ein Anstieg auf 38.8% zu verzeichnen. Bis T3 sinkt der Prozentsatz wieder auf 20.9% ab. Die Verläufe der HADS-D/D sind hierzu in etwa konkordant (Tabelle 6).

Tabelle 6

Behandlungsindikation der Messinstrumente DT, HSI, PHQ-2 und HADS-D/D und HADS-D/A

Mess-Instrument	T0	T1	T2	T3
Patientenzahl	<i>n</i> = 58	<i>n</i> = 56	<i>n</i> = 49	<i>n</i> = 43
DT (Cut-Off 5)	25 (43.1)	36 (64.3)	31 (63.3)	20 (46.5)
DT (Cut-Off 4)	31 (53.4)	42 (75)	37 (75.5)	31 (72.1)
HSI (Cut-Off 4)	15 (25.9)	-	23 (46.9)	24 (55.8)
PHQ-2 (Cut-Off 3)	8 (13.8)	-	19 (38.8)	9 (20.9)
HADS-D/D				
Mögliche cases	9 (15.5)	14 (25)	9 (18.4)	6 (14)
Wahrscheinliche cases	2 (3.4)	10 (17.9)	12 (24.5)	5 (8.1)
HADS-D/A				
Mögliche cases	7 (12.1)	9 (16.1)	6 (12.2)	3 (4.8)
Wahrscheinliche cases	4 (6.9)	7 (12.5)	7 (14.3)	3 (4.8)

Anmerkung. Dargestellt ist die Anzahl der Patienten, die nach den o.g. Fragebögen zu den Messzeitpunkten (T0, T1, T2, T3) überschwellig gescreent wurden. Die Prozentangaben im Verhältnis zur Personenzahl zum jeweiligen Messzeitpunkt werden in Klammern angegeben.

3.4 Differenzielle Unterschiede des Zeitverlaufs

Da eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung nur die Patienten berücksichtigt, die an allen Messterminen teilgenommen haben, reduziert sich in den folgenden statistischen Untersuchungen die Stichprobengröße auf $n = 36$.

3.4.1 Distress (DT)

Die mittlere Distress-Werte steigen von T0 ($M = 4.47$; $SD = 2.55$) auf T1 ($M = 6.25$; $SD = 2.71$) an und fallen über T2 ($M = 5.47$; $SD = 2.58$) bis T3 ($M = 4.33$; $SD = 2.03$) sukzessive ab. Für die vier Messzeitpunkte ergab sich ein hoch signifikanter Haupteffekt mit $F(3;105) = 7.741$ und $p = .000$. Auch bei einer Korrektur der Freiheitsgrade ist die angegebene Wahrscheinlichkeit des F-Werts $p = .000$. Beim Post Hoc Vergleich zwischen den Messzeitpunkten wird deutlich, dass sich Die Messzeitpunkte T0 und T1 ($p = .005$) sowie T1 und T3 ($p = .001$) signifikant unterscheiden. Zwischen T0 und T3 ($p = 1.000$) besteht dagegen kein signifikanter Unterschied.

3.4.2 Distress (HSI)

Die durchschnittliche Belastung steigt im HSI über die Zeit an, mit T0 ($M = 2.61$; $SD = 1.23$), T2 ($M = 3.3611$; $SD 2.1$), T3 ($M = 3.75$; $SD = 2.36$). Für die 3 Messzeitpunkte findet sich ein signifkanter Haupteffekt mit $F(2; 70) = 4.876$ und $p = .010$. Mit Korrektur ist $p = .011$.

3.4.3 Depressivität (PHQ-2)

Die Mittelwerte der gemessenen Depressivität steigen von T0 ($M = 1.22$; $SD = 1.33$) auf T2 ($M = 2.06$; $SD = 1.53$) an und fallen zu T3 ($M = 1.61$; $SD = 1.57$) wieder ab. Für die drei Messzeitpunkte ergibt sich ein signifikanter Haupteffekt mit $F(2;70) = 4.825$ und $p = .011$. Mit Korrektur ist $p = .015$. Im paarweisen Vergleich findet sich ein signifikanter Anstieg

($p = .007$) der Mittelwerte von T0 auf T2. Keine Signifikanz besteht dagegen zwischen T0 und T3 ($p = .299$).

3.4.4 Lebensqualität (EORTC)

Die durchschnittliche Lebensqualität, erhoben mit der Role Function und Emotionalfunction fällt von T0 zu T2 ab mit Role Function: T0 ($M = 54.17, SD = 38.5$), T2 ($M = 26.39, SD = 28.56$) und Emotional Function: T0 ($M = 65.05, SD = 21.16$), T2 ($M = 56.94, SD = 24.44$). Im Mittel steigt die gemessene Lebensqualität bis T3 wieder an mit Role Function: T3 ($M = 48.61, SD = 28.56$) und Emotional Function: T3 ($M = 64.81, SD = 24.89$). Für den Verlauf der Role Function findet sich dabei ein hoch signifikanter Haupteffekt mit $F(2;70) = 11.136$ und $p = .000$ (korrigiert: $p = .000$). Im Gegensatz dazu ist der Verlauf der Emotional Function über die 3 Messzeitpunkte nicht signifikant mit $F(2;70) = 2.784$ und $p = .069$ (korrigiert: $p = 0.70$).

3.5 Vergleich von Patientengruppen

Im Folgenden werden die Ergebnisse auf Unterschiede hinsichtlich verschiedener Patientengruppen untersucht. Anhand Alter, Geschlecht, Diagnose, Vortransplantationen, Konditionierungen und dem Auftreten einer akuten Graft-versus-Host-Disease werden die Messungen auf besonders belastete Patientengruppen überprüft. Der Einfluss des Alters auf die Ergebnisse des Distress-Levels (DT) wurde mithilfe einer Spearman-Rang-Korrelation berechnet. Bei jeder weiteren Gruppeneinteilung erfolgte dann eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung des DT und dem jeweiligen Faktor, bei der nur bei allen Messzeitpunkten teilnehmende Patienten ($n = 36$) berücksichtigt werden konnten. Eine einfaktorielle Varianzanalyse soll weiterhin die Gruppenunterschiede der Messinstrumente (insbesondere DT, PHQ und Role-Function) zu einzelnen Zeitpunkten zeigen. In den folgenden Abbildungen gilt: werden alle Messzeitpunkte eines Messinstrumentes betrachtet, wird dies in einem Linien-Diagramm dargestellt. Einzelne Zeitpunkte werden durch Säulen-Diagramme angezeigt.

3.5.1 Alter

Es wurde angenommen, dass junge belasteter sind als ältere Patienten. Die Abbildung 12 stellt ein Streudiagramm des Distress (DT) zum Messzeitpunkt T1 in Abhängigkeit des Alters zu Studienbeginn dar. Da die Normalverteilungsannahmen der Korrelationsanalyse nicht erfüllt sind, wurde zur Überprüfung dieser Hypothese die verteilungsfreie Spearman Rang-Korrelation berechnet. Spearmans Rho ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den DT-Werten zu den Zeitpunkten T0, T2 und T3 und dem Alter zu Studienbeginn. Lediglich zum Zeitpunkt T1 konnte ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden (Tabelle 7). Allerdings kann auch bei T0 von einem Trend in Richtung des angenommenen Zusammenhangs ausgegangen werden. Zum Zeitpunkt T3 scheint sich dieser Trend umzukehren. So zeigen sich die jungen Patienten bei den ersten beiden Messzeitpunkten stärker belastet als die älteren Patienten, die älteren Patienten hingegen stärker belastet als die jüngeren zum Messzeitpunkt T3. Zum Messzeitpunkt T2 ist dagegen kein relevanter Zusammenhang feststellbar.

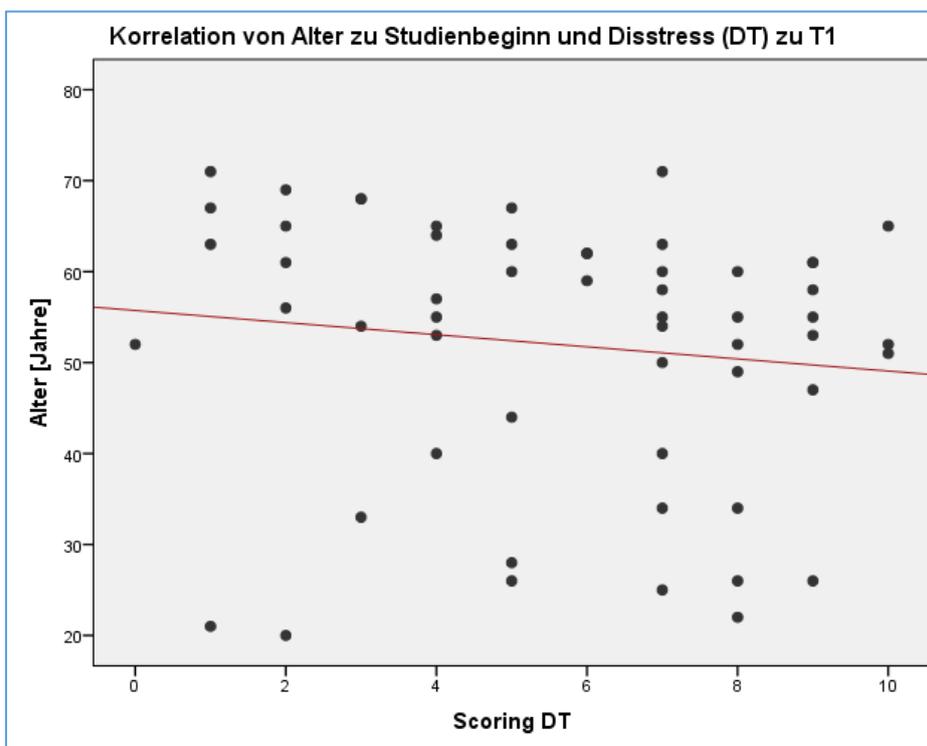


Abbildung 12. Korrelation von Alter zu Studienbeginn und Distress zu T1.

Tabelle 7

Darstellung der Spearman Rang-Korrelation von Alter und Distress (DT)

	Werte DT			
	T0	T1	T2	T3
Alter	-.20 ^a	-.24 ^b	.03 ^c	.21 ^d

Anmerkung. Darstellung der Messzeitpunkte des Distress-Thermometers mit T0, T1, T2 und T3 und des Alters zu Studienbeginn.

a: $p = .070$, b: $p = .036$, c: $p = .428$, d: $p = .094$

3.5.2 Geschlecht

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung und dem Faktor Geschlecht (männlich (24), weiblich (12), $n = 36$) liefert mit $F(3;102) = 2.072$ und $p = .109$ für den Distress (DT) keine signifikanten Unterschiede. Betrachtet man den Distress zwischen den Geschlechtern zu einzelnen Messzeitpunkten genauer, finden sich bei T0 und T1 höhere Mittelwerte von Patientinnen als bei Patienten (Abbildung 13). T0 (männlich (38), weiblich (20), $n = 58$): $F(1;56) = 2.340$ und $p = .132$. T1 (männlich (37), weiblich (19), $n = 56$): $F(1;54) = 3.271$ und $p = .076$.

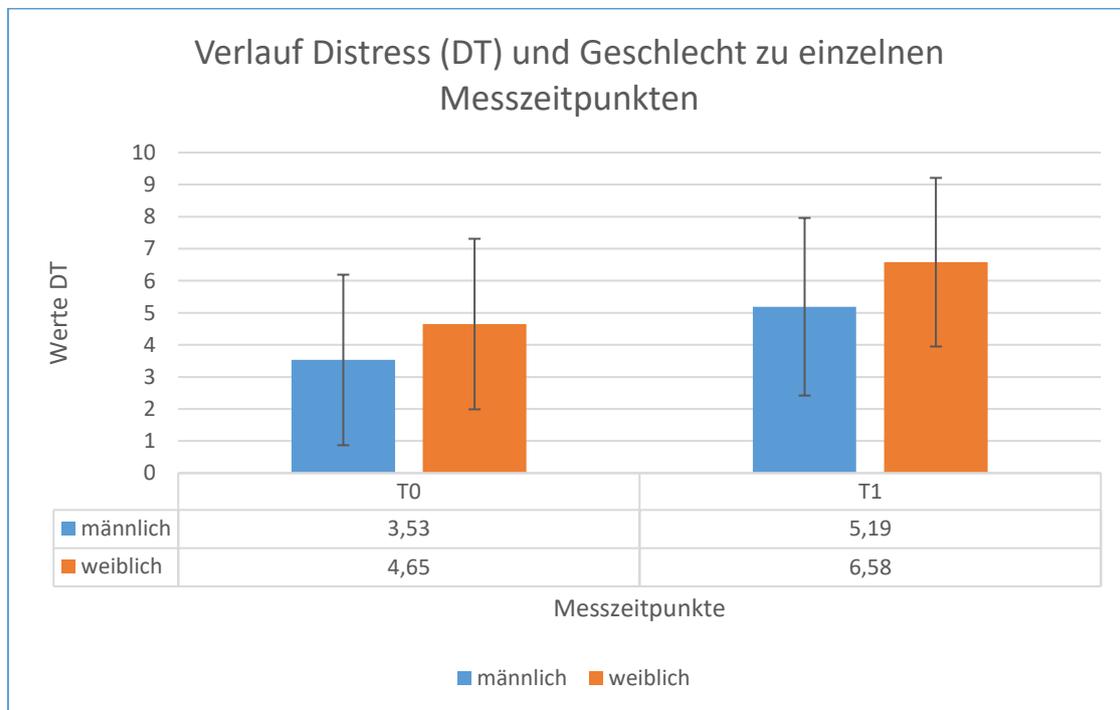


Abbildung 13 Distress und Geschlecht. Im Balkendiagramm dargestellt wird die mittlere Belastung von männlichen (blau) und weiblichen (orange) Patienten zu den Zeitpunkten T0 und T1.

Betrachtet man die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Depressivität (PHQ) zu einzelnen Messzeitpunkten (Abbildung 14), so liegen die Mittelwerte zu den ersten beiden Messzeitpunkten des PHQ-Fragebogens dicht beinander. Zum Zeitpunkt T3 liegen die Mittelwerte der Patientinnen über denen der Patienten.

T0 (männliche Patienten (38), weibliche (20), $n = 58$): $F(1;56) = .064$ und $p = .801$. T2 (männliche Patienten (29), weibliche (20), $n = 49$): $F(1;47) = .013$ und $p = .911$. T3 (männliche Patienten (27), weibliche (16), $n = 43$): $F(1;41) = 1.868$ und $p = .179$.

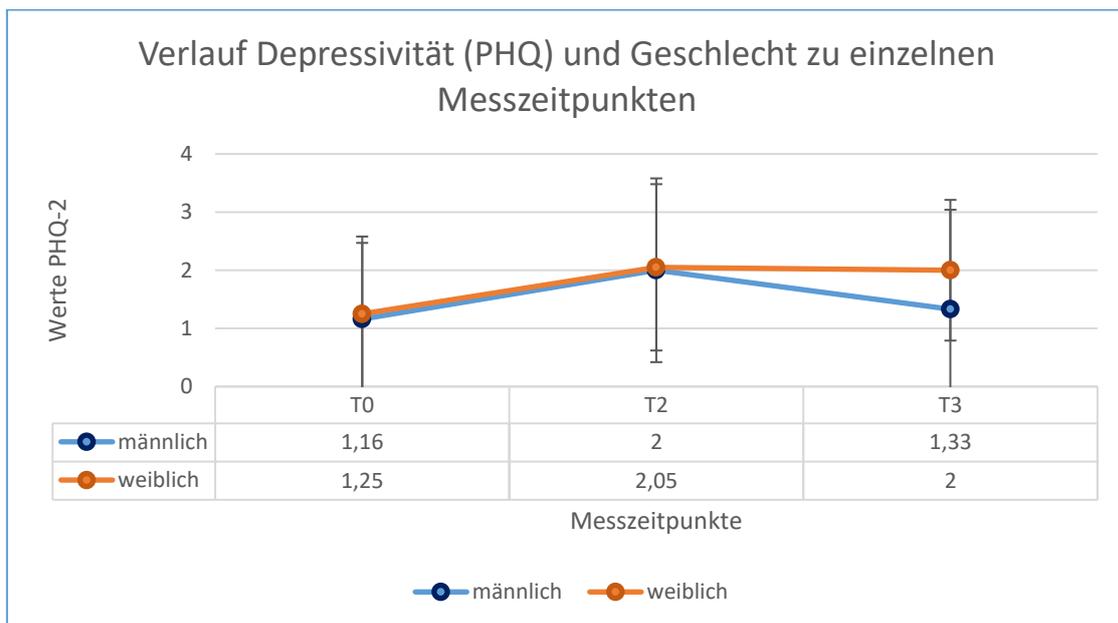


Abbildung 14. Depressivität und Geschlecht zu T0, T2 und T3. Dargestellt werden die durchschnittlichen PHQ-Werte von männlichen (blau) und weiblichen (orange) Patienten zu den Messzeitpunkten T0, T2 und T3.

3.5.3 Hämatologische Grunderkrankung

Für die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung ergibt sich mit $F(3;96) = 1.206$ und $p = .301$ keine signifikante Wechselwirkung zwischen Distress (DT) und einzelnen Diagnosegruppen der hämatologischen Grunderkrankung.

Der Vergleich der Distress-Werte zwischen den Diagnosegruppen zu einzelnen Messzeitpunkten liefert keine signifikanten Unterschiede. Die Distress-Mittelwerte von Patienten mit MPN liegen zu den ersten drei Messtermine höher als bei Patienten mit akuten

Leukämien oder Lymphomen. Patienten mit akuten Leukämien zeigen dagegen zum letzten Messzeitpunkt höhere Werte als die anderen Gruppen (Abbildung 15).

T0 (akute Leukämien (38), MPN (5), Lymphome (14), aplastische Anämie (1), $n = 58$): $F(3;54) = .474$ und $p = .701$. T1 (akute Leukämien (36), MPN (5), Lymphome (14), aplastische Anämie (1), $n = 56$): $F(3;52) = 1.407$ und $p = .251$. T2 (akute Leukämien (33), MPN (5), Lymphome (10), aplastische Anämie (1), $n = 49$): $F(3;45) = 1.070$ und $p = .371$. T3 (akute Leukämien (27), MPN (5), Lymphome (10), aplastische Anämie (1), $n = 43$): $F(3;39) = 2.175$ und $p = .106$.

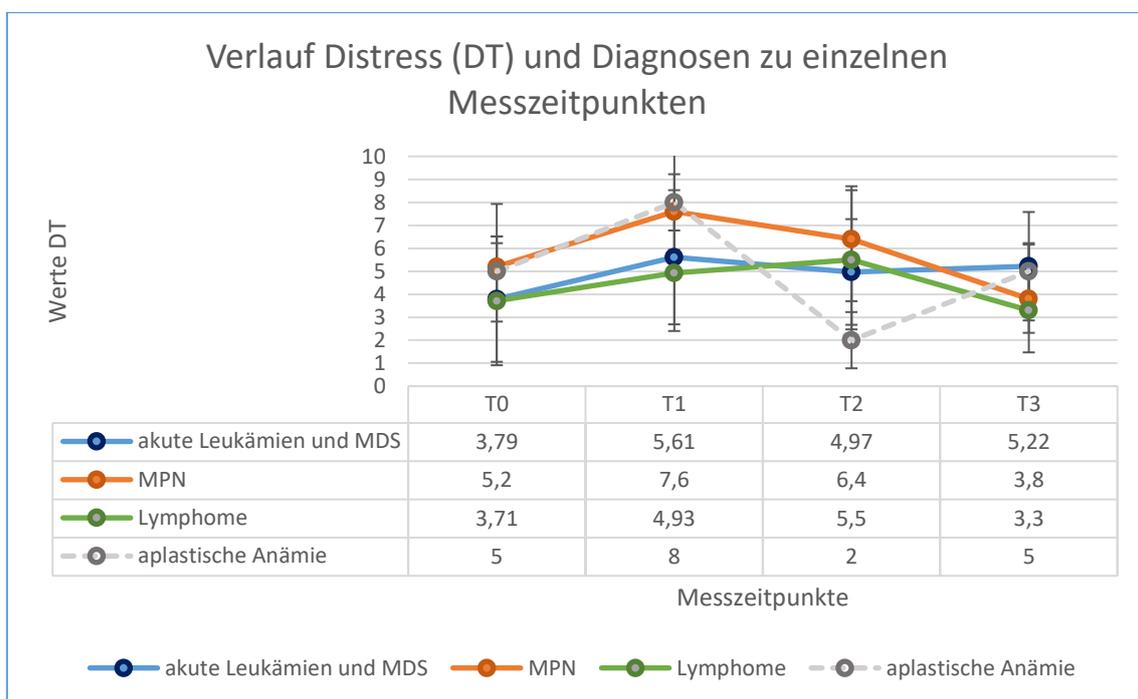


Abbildung 15. Distress und Diagnosen zu T0-T3. Dargestellt wird die durchschnittliche Belastung einzelner Diagnosegruppen zu den Messzeitpunkten T0-T3. Als gestrichelte Linie wird die Aplastische Anämie (AA) mit nur einem Teilnehmer angegeben.

Auch der Vergleich der Depressivität (PHQ) zwischen den Gruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten zeigt keine signifikanten Unterschiede. Zu allen Messzeitpunkten erzielen die Patienten der MPN-Gruppe im Mittel höhere Werte als Patienten mit akuten Leukämien oder Lymphomen (Abbildung 16).

T0 (akute Leukämien (38), MPN (5), Lymphome (14), aplastische Anämie (1), $n = 58$): $F(3;54) = .517$ und $p = .672$. T2 (akute Leukämien (33), MPN (5), Lymphome (10), aplastische Anämie (1), $n = 49$): $F(3;45) = 1.022$ und $p = .392$. T3 (akute Leukämien (27), MPN (5), Lymphome (10), aplastische Anämie (1), $n = 43$): $F(3;39) = .942$ und $p = .430$.

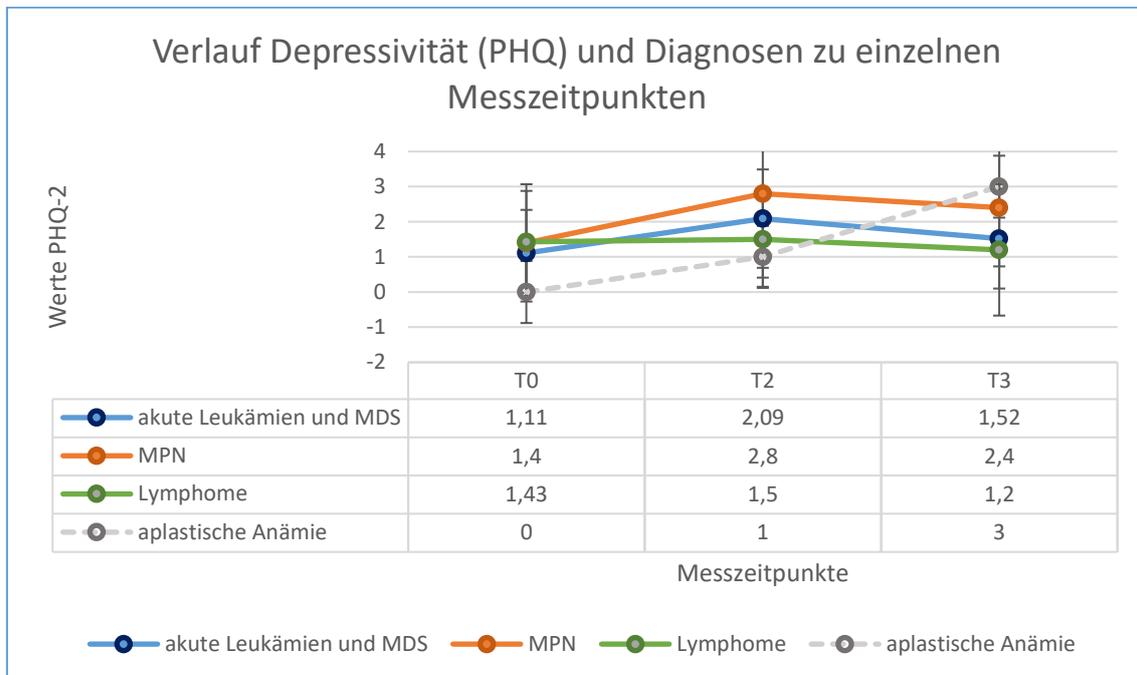


Abbildung 16. Depressivität und Diagnosen zu T0, T2 und T3. Dargestellt werden die durchschnittlichen PHQ-Werte einzelner Diagnosegruppen zu den Messzeitpunkten T0, T2 und T3. Als gestrichelte Linie wird die AA mit nur einem Teilnehmer angegeben.

3.5.4 Vortransplantationen

Mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung werden die Distress-Ergebnisse (DT) hinsichtlich Unterschiede bei vortransplantierten Patienten gegenüber erstmalig transplantierten Patienten überprüft (vortransplantiert (8), nicht vortransplantiert (28), $n = 36$). Es ergibt sich mit $F(3;102) = 1.120$ und $p = .345$ keine signifikante Wechselwirkung zwischen den DT-Ergebnissen und Vortransplantationen.

Im Einzelvergleich zwischen den Gruppen zu einem Messzeitpunkt liegen die Distress-Mittelwerte bei Patienten ohne Vortransplantationen zum Zeitpunkt T0, T1 und T3 höher als bei Patienten mit vorheriger Transplantation (Abbildung 17). Ein signifikanter Unterschied findet sich nur bei T3.

T0 (vortransplantierte Patienten (13), nicht vortransplantierte (45), $n = 58$): $F(1;56) = .469$ und $p = .496$. T1 (vortransplantierte Patienten (13), nicht vortransplantierte (43), $n = 56$): $F(1;54) = 2.098$ und $p = .153$. T3 (vortransplantierte Patienten (10), nicht vortransplantierte (33), $n = 43$): $F(1;41) = 4.734$ und $p = .035$.

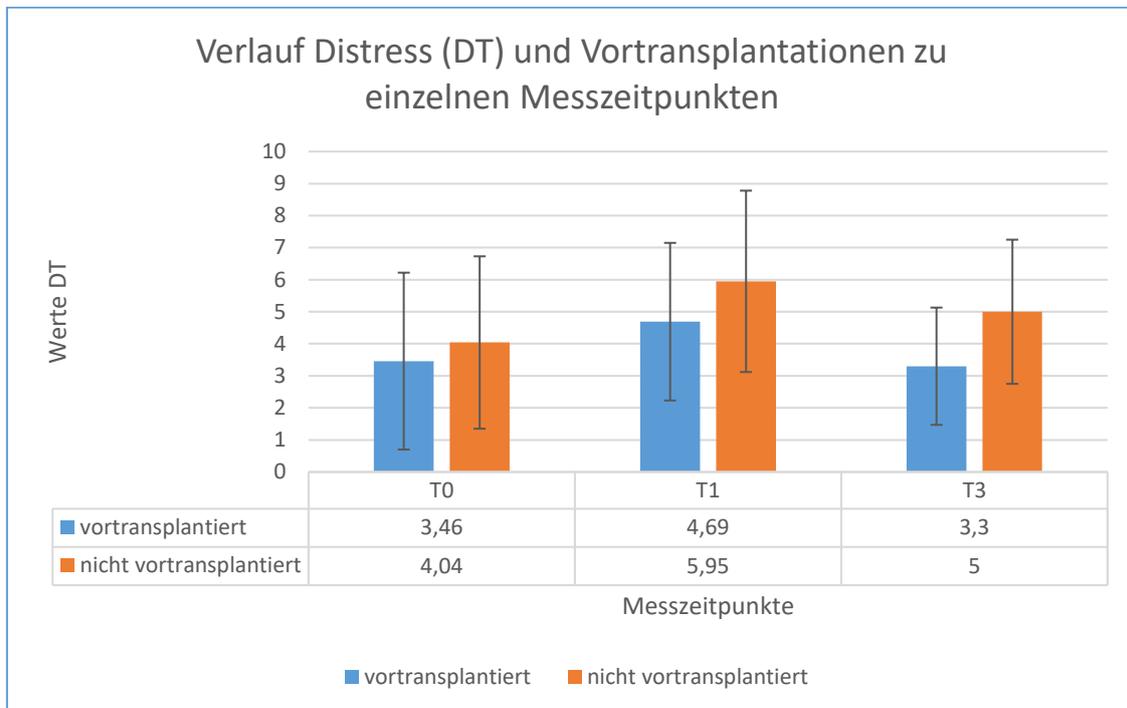


Abbildung 17. Distress und Vortransplantationen zu T0, T1 und T3. Im Balkendiagramm dargestellt wird die mittlere Belastung von bereits vortransplantierten Patienten (blau) und Patienten ohne diesbezügliche Therapie (orange) zu den Zeitpunkten T0, T1 und T3 dargestellt.

Der in Abbildung 18 dargestellte Vergleich der Role-Function-Werte des EORTC zu einzelnen Messzeitpunkten liefert für nicht vortransplantierte niedrigere Prozentwerte. Zum Zeitpunkt T2 ist dieser Unterschied signifikant.

T0 (vortransplantierte Patienten (13), nicht vortransplantierte (45), $n = 58$): $F(1;56) = .300$ und $p = .586$. T2 (vortransplantierte Patienten (10), nicht vortransplantierte (39), $n = 49$): $F(1;47) = 4.731$ und $p = .035$. T3 (vortransplantierte Patienten (10), nicht vortransplantierte (33), $n = 43$): $F(1;41) = 1.346$ und $p = .253$.

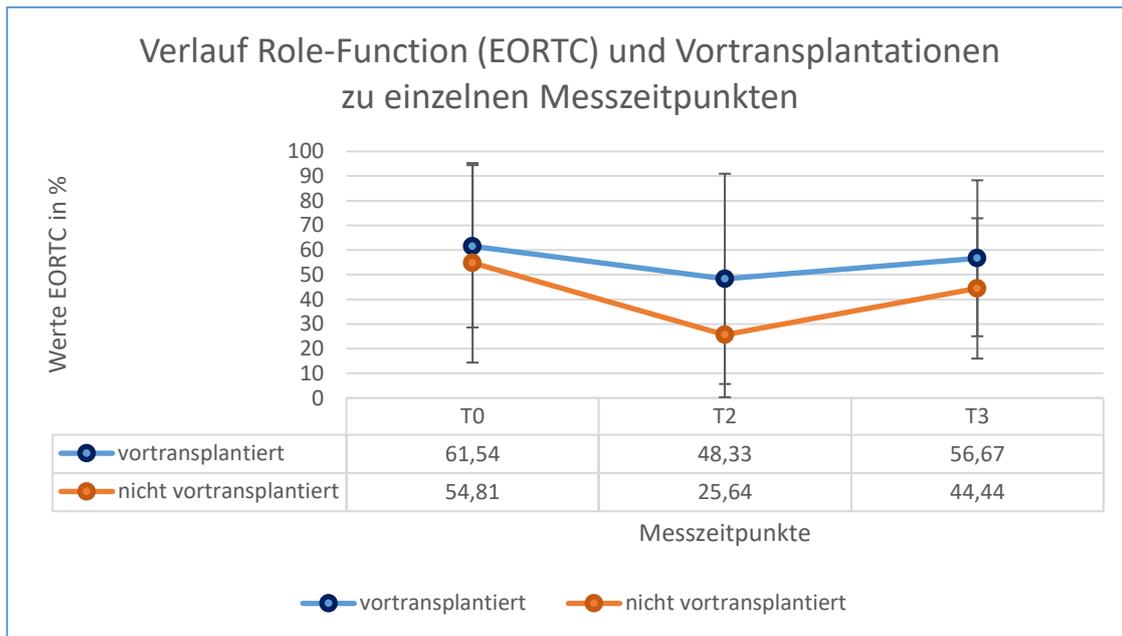


Abbildung 18. Role Function (EORTC) und Vortransplantationen zu T0, T2 und T3. Dargestellt wird der mittlere Verlauf der Role-Function bei bereits vortransplantierten Patienten (blau) und Patienten ohne diesbezügliche Therapie (orange) zu den Zeitpunkten T0, T2 und T3.

3.5.5 Konditionierung

Für die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung ergibt sich mit $F(3;102) = 1.321$ und $p = .272$ keine signifikante Wechselwirkung zwischen Distress (DT) und der Konditionierung.

Auch der Vergleich der Distress-Werte zwischen den Konditionierungsgruppen zu einzelnen Messzeitpunkten liefert keine signifikanten Unterschiede. Patienten, die eine myeloablative Konditionierung erhalten haben, weisen im Mittel zu den ersten drei Messterminen marginal höhere DT-Werte auf, als Patienten mit einem intensitätsreduzierten Schema (Abbildung 19).

T0 (MAC (14), RIC (44), $n = 58$): $F(1;56) = .672$ und $p = .416$. T1 (MAC (12), RIC (44), $n = 56$): $F(1;54) = .225$ und $p = .638$. T2 (MAC (10), RIC (39), $n = 49$): $F(1;47) = 2.210$ und $p = .144$. T3 (MAC (7), RIC (36), $n = 43$): $F(1;41) = .164$ und $p = .688$.

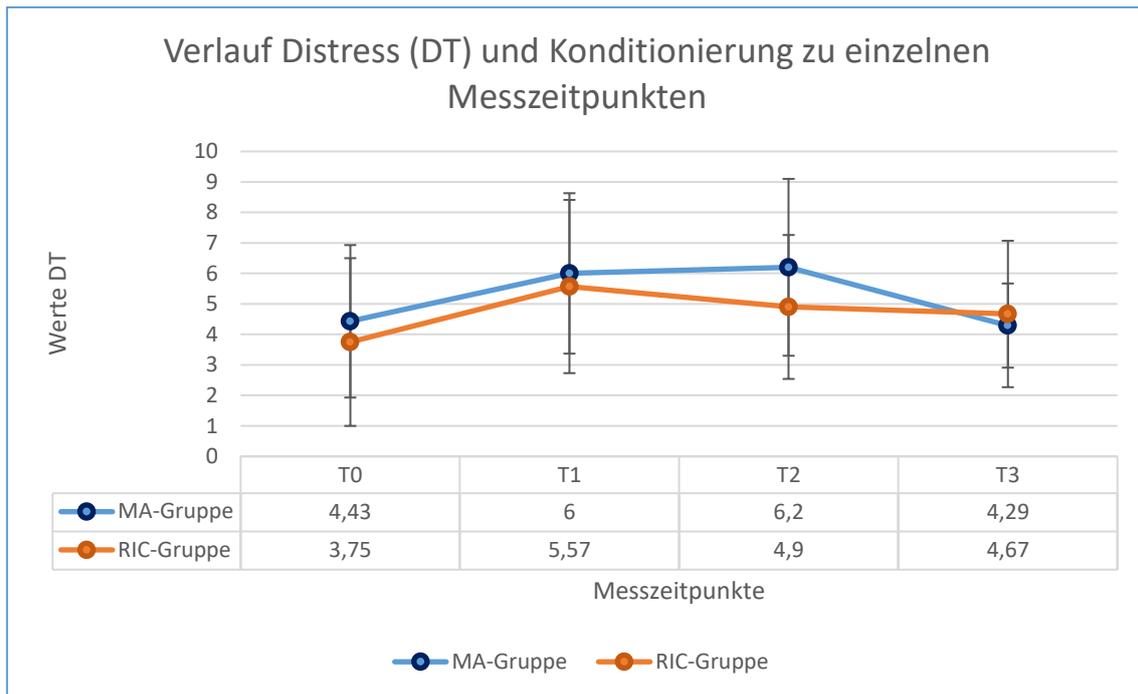


Abbildung 19. Distress und Konditionierung zu T0-T3. Dargestellt wird die mittlere Belastung zu den Zeitpunkten T0-T3 bei Patienten mit MA-Regime (myeloablative conditioning, blau) bzw. RIC-Regime (reduced intensity conditioning, orange).

3.5.6 akute Graft-versus-Host-Disease

Zum Messzeitpunkt T3 haben Patienten, die bereits eine aGvHD entwickelt haben oder innerhalb der ersten 100 Tage entwickeln werden, signifikant höhere Werte an Depressivität (PHQ). Auch für die Distress-Werte besteht eine Tendenz zur Signifikanz (Abbildung 20).

DT: T3 (aGvHD (9), keine aGvHD (34), $n = 43$): $F(1;41) = 3.937$ und $p = .054$.

PHQ: T3 (aGvHD (9), keine aGvHD (34), $n = 43$): $F(1;41) = 4.831$ und $p = .034$.

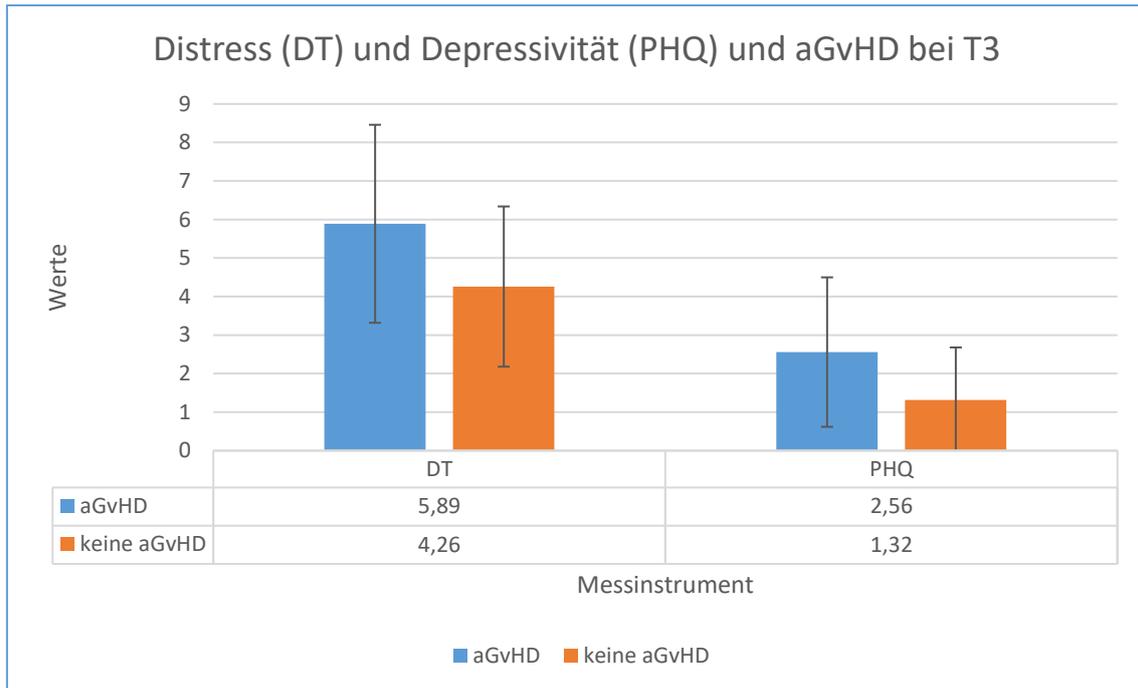


Abbildung 20. Distress bzw. Depressivität und aGvHD zu T3. Im Balkendiagramm dargestellt wird zum Zeitpunkt T3 die Belastung und Depressivität von Patienten mit (blau) und ohne (orange) aGvHD.

3.5.7 Vorhersage von Distress und Depressivität

Mithilfe von einfachen linearen Regressionen wurde überprüft, ob sich Distress bzw. Depressivität zu einem späteren Messzeitpunkt durch Distress bzw. Depressivität zu Behandlungsbeginn prädizieren lassen.

Zur Vorhersage des Distress-Levels (DT) zum Zeitpunkt T2 durch den Distress zu T0 wurde eine einfache lineare Regression gerechnet. Hierbei zeigte sich das Regressionsmodell als signifikant: ($F(1;44) = 8.777$, $p = .005$, $R^2 = .166$, korrigiertes $R^2 = .147$). In diesem Modell liefert der gemessene Distress zu T0 somit einen Erklärungsbeitrag für den Distress zu T2 (Abbildung 21).

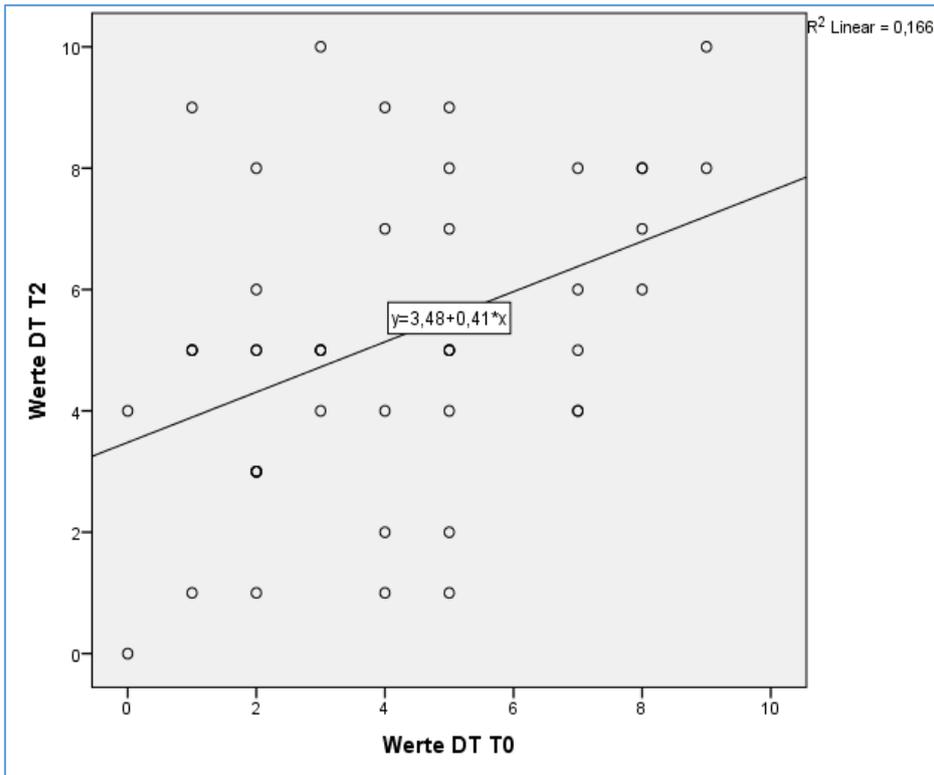


Abbildung 21. Darstellung der Regression mittels Streudiagramm und der Regressionsgeraden. Die DT-Werte zu T0 werden auf der X-Achse, die DT-Werte zu T2 auf der Y-Achse angegeben.

Sowohl die Depressivität (PHQ) zum Zeitpunkt T2 ($F(1;44) = 7.451, p = .009, R^2 = .145$, korrigiertes $R^2 = .125$), als auch die Depressivität zum Zeitpunkt T3 ($F(1;38) = 16.214, p = .000, R^2 = .299$, korrigiertes $R^2 = .281$) konnten durch die Depressivität zu T0 mithilfe einer einfachen linearen Regression signifikant prädiziert werden. Somit liefert die Depressivität zum Zeitpunkt T0 ebenfalls einen signifikanten Erklärungsbeitrag für die gemessene Depressivität zu den Zeitpunkten T2 und T3 (Abbildung 22).

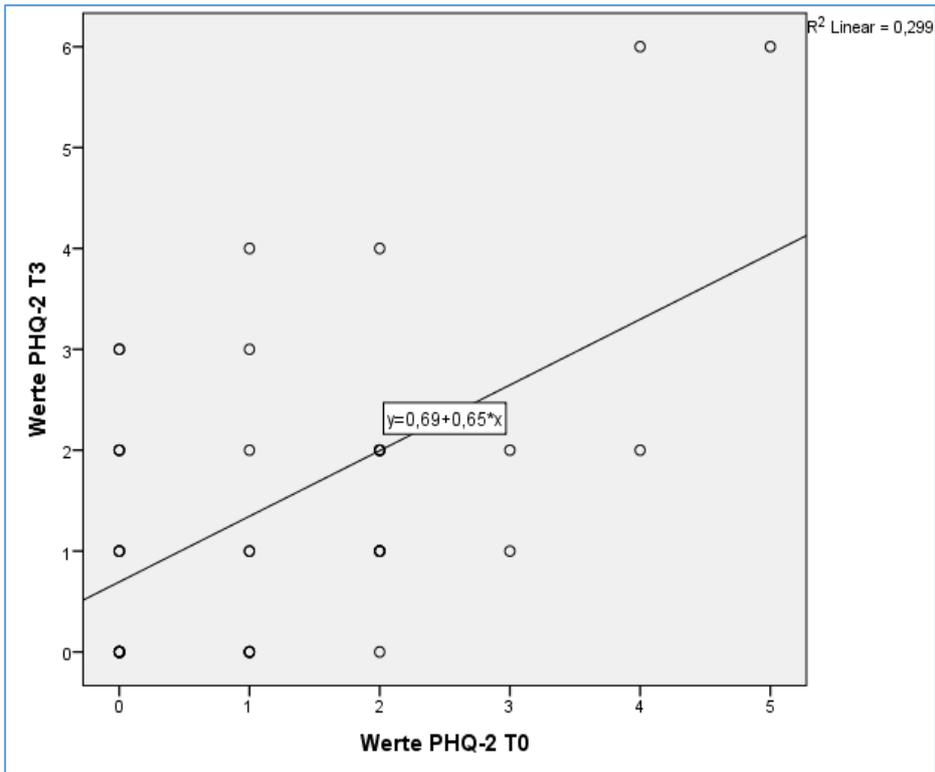


Abbildung 22. Darstellung der Regression mittels Streudiagramm und der Regressionsgeraden. Die PHQ2-Werte zu T0 werden auf der X-Achse, die PHQ-2-Werte zu T3 auf der Y-Achse angegeben.

4. Diskussion

Ziel dieser Studie war es die psychoonkologische Belastung mit Distress, Depressivität und den Verlauf der Lebensqualität der Patienten zu untersuchen, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten. Als prospektive Follow-Up-Studie mit Beginn vor der Transplantation und vier Messzeitpunkten angelegt, sollte, gegensätzlich zur punktuellen Betrachtungsweise anderer Studien, ein besonderes Augenmerk auf dem Verlauf dieser Belastung liegen und dabei neue Auskünfte zum Behandlungsbedarf und optimalen Behandlungszeitpunkt liefern.

4.1 Diskussion der Methoden

Der verwendete Fragebogenkatalog bestand aus international wie national vielfach verwendeten und validierten Fragebögen. Zur Erfassung von psychoonkologischer Belastung wurde das DT und das HSI mit allen Items verwendet. Die Depressivität wurde mithilfe des PHQ-2 gemessen und mit der HADS-D/D als Referenz verglichen. Einer Studie von Meraner et al. (2009) folgend wurden zur Einschätzung der Lebensqualität nur die Skala der Role Functioning und Emotional Functioning des EORTC erhoben. Bei bereits nachgewiesener Effizienz und sehr guter Akzeptanz durch die Patienten wurden die Daten computerbasiert mittels Tablet-PC erhoben (Teufel, Schäffeler & Zipfel, 2014).

Es existieren Messinstrumente, die speziell zur Messung der Belastungen bei Stammzelltransplantation konzipiert wurden. Beispiele sind die durch McQuellon et al. (1997) entwickelte Weiterentwicklung der FACT-G-Skala ‚die Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT)‘ Skala oder die ‚Satisfaction with Life Domains Scale-Bone Marrow Transplantation (SLDS-BMT)‘ (Baker, Curbow & Wingard, 1993). Auch wenn sich einige Autoren auf diese Messinstrumente beziehen, finden sie noch keine breite Anwendung, es fehlt eine validierte deutsche Version und sie sind außerdem nur schwer mit der Normalbevölkerung bzw. anderen Krebsarten vergleichbar. Dementsprechend wurde auf die Anwendung dieser Fragebögen verzichtet.

Die aktuellen Leitlinien des NCCN empfehlen für das DT einen Cut-Off-Wert von $\geq 4'$, dennoch finden sich noch zahlreiche Studien, die mit einem Cut-Off-Wert von $\geq 5'$ arbeiten (Roth, Kornblith, Batel-Copel, Peabody, Scher & Holland, 1998; Trask et al., 2002). Um dieser Gegebenheit Rechnung zu tragen und die Ergebnisse optimal einordnen zu können, wurde in dieser Studie mit beiden Cut-Off-Werten gearbeitet.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Diskussion der psychoonkologischen Belastung im Verlauf

Durch die ePOS gestützte Untersuchung der Patienten konnte ein relativ hohes Maß an Belastung bei den Patienten festgestellt werden. Alle verwendeten Fragebögen deckten hierbei Fälle auf, die einer psychotherapeutischen Intervention bedürftigen. Dabei war die Belastung nicht zu Beginn, d.h. vor der Transplantation am höchsten, wie manche Arbeiten feststellten (Fife, Huster, Cornetta, Kennedy, Akard & Broun, 2000; Bevans, Wehrle, Prachenko, Soeken, Zabora & Wallen, 2011). Im Einklang mit anderen Studien erreichte die psychoonkologische Belastung vielmehr in den ersten Tagen /Wochen der Hospitalisierung nach der Transplantation einen Peak (Hjermstad, Loge, Evensen, Kvaløy, Fayers & Kaasa, 1999; Hjermstad et al., 2004). Dieser Peak war in allen Untersuchungen konkordant und die Werte bezüglich Distress und Depressivität bei T1 oder T2 am höchsten bzw. die Prozentwerte der Lebensqualität am niedrigsten (DT, PHQ-2, EORTC, HADS-D/D und HADS-D/A). Einzig das HSI verzeichnete bis T3 steigende Werte und bildet dadurch eine fortbestehende Betreuungsbedürftigkeit der Patienten ab. In den Wochen nach dieser Episode sank der Distress und die Depressivität im Mittel wieder ab und die Lebensqualität nahm wieder zu. Auch dies deckte sich mit anderen Arbeiten (Meyers, Weitzner, Byrne, Valentine, Champlin & Przepiorka, 1994; Prieto et al., 1996; McQuellon et al., 1998; Mosher, Redd, Rini, Burkhalter & DuHamel, 2009). Während ein Großteil der untersuchten Patienten im Verlauf niedrigere Distress und Depressivitätswerte zeigt, bleibt bei einem Teil in dieser Studie, wie auch in anderen Arbeiten beschrieben, die psychosoziale Belastung auch nach Wochen und Monaten bestehen (Syrjala,

Chapko, Vitaliano, Cummings & Sullivan, 1993; Leigh, Wilson, Burns & Clark, 1995; Broers, Kaptein, Le Cessie, Fibbe & Hengeveld, 2000; Mosher, Redd, Rini, Burkhalter & DuHamel, 2009; El-Jawahri et al., 2015). Im Folgenden sollen zunächst der Distress, die Depressivität, dann die Lebensqualität der Patienten und später auch einzelne Patientengruppen eingehender betrachtet werden.

Distress

Das Distress-Thermometer (DT) und das Hornhheider Screening-Instrument (HSI) stellen die psychoonkologische Belastung bzw. den Distress allgemeiner und weniger spezifisch dar als das PHQ-2 oder die HADS. Wie bereits erwähnt sind das Empfinden von Angst und Depressivität (Carlson & Bultz, 2004) oder eine Anpassungsstörung (Kirsh, McGrew, Dugan & Passik, 2004) mögliche Facetten von Distress im Rahmen einer Stammzelltransplantation. So verwundert es nicht, dass diese Fragebögen ein höheres Maß an Belastung, respektive Betreuungsbedürftigkeit aufdecken, als solche, die speziell auf Depressivität oder Angst abzielen. Unabhängig davon, ob man bei dem DT einen Cut-Off-Wert von ,4' oder ,5' anwendet, liegen die gemessenen Mittel-Werte bei T1 (5.66) und T2 (5.16) über der Schwelle zur Behandlungsbedürftigkeit. Auch der mittlere Distress-Wert von T3 (4.6) liegt weiterhin hoch und befindet sich über dem Cut-Off-Wert von ,4' und dem Ausgangswert von T0 (3.91). In der ersten Zeit nach erfolgter Transplantation liegt die Prävalenz von Distress bei 64.1-75% (T1) bzw. 63.3-75.5% (T2), je nach angelegtem Cut-Off-Wert (,5' bzw. ,4'). Nach ca. zwei Monaten (T3) geben immer noch 46.5-72.1% der Patienten auffällige Distress-Werte an und damit deutlich mehr als noch zu Beginn (T0) mit 43.1-53.4%.

Gemessen mit dem HSI steigt der mittlere Distress von T0 (2.74) über T2 (3.59) bis T3 (3.65) sukzessive an, verbleibt aber knapp unter der Schwelle zur Behandlungsbedürftigkeit von ,4'. Dennoch weisen zum Zeitpunkt T2 46.9%, zum Zeitpunkt T3 sogar 55.8% der Patienten mit dem angelegten Schwellenwert von ,4' eine Betreuungsbedürftigkeit auf. Verglichen mit der Untersuchung zu Beginn (T0), bei der sich lediglich 25.9% der

Patienten überschwellig belastet zeigten, besteht also auch nach Abschluss der eigentlichen Transplantation ein hohes Maß an psychoonkologischer Begleitung und Therapie. Dies darf als Indiz dafür gewertet werden, dass ein alleiniger Fokus auf der eigentlichen Transplantation mit all seinen somatischen Komplikationen im Behandlungsverlauf und auch in der Nachkontrolle nicht ausreicht, um der Belastung der Patienten gerecht zu werden. Auch das psychische Befinden mit krankheitsunabhängiger Belastung, dem Belastungsgrad der Familie, der Fähigkeit zur Ruhe zu kommen muss adressiert werden. Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist eingeschränkt, da das HSI bisher wenig Anwendung in größeren psychoonkologischen Studien findet und für die Belastung bei Stammzelltransplantation keine Daten existieren. Gerade aber für die Frage nach Betreuungsbefürftigkeit im Langzeitverlauf sind diese Daten von großer Bedeutung.

Die Distress-Werte für Patienten mit Stammzelltransplantation sind in der Literatur sehr unterschiedlich. Dafür werden unterschiedliche Gründe diskutiert. Zum einen besteht für manche Autoren Distress nur aus einer Zusammensetzung von Skalen wie Angst und Depression. Dies mag auch daran liegen, dass es für Distress keine einheitliche Definition gibt und überhaupt die psychoonkologische Belastung kein unmittelbar greifbarer Begriff ist. In dieser Studie haben wir dagegen versucht bewusst Distress von Depressivität oder Lebensqualität abzugrenzen. Für Lee et al. (2005) weisen 55% der Patienten vor und 44% nach Transplantation Distress auf, weil sie Angst oder Depressivität zeigen. Als Summe psychologischer Einzelbelastungen sieht Hefner et al. (2014) 44% der Patienten im Rahmen einer Stammzelltransplantation belastet. Leigh, Wilson, Bruns und Clark (1995) verwenden den Begriff ‚psychosocial morbidity‘ und beschreiben eine Inzidenz von 54%. Prieto et al. (2002) fassen einzelne psychische Diagnosen zu einer ‚overall psychiatric disorder prevalence‘ von 44.1% zusammen. Somit wird klar, es gibt nicht nur unterschiedliche Definitionen von Distress, sondern auch vielfältige Instrumente diesen zu messen. Ein vielleicht noch entscheidenderer Aspekt, als das Messinstrument selbst, ist der Zeitpunkt, zu dem der Distress gemessen wird. Nahezu alle Studien, die mit dem Distress-Thermometer die Belastung bei Stammzelltransplantation gemessen haben, gehen entweder nur von einem Punkt vor der Transplantation aus oder aber messen, wenn prospektiv angelegt, erst bei Entlassung ein zweites Mal. So erzielen Patienten in

diesen Studien vor Transplantation zu 43% (Ransom, Jacobsen & Booth-Jones, 2006) bis 51.6% (Bevans, Wehrlen, Prachenko, Soeken, Zabora & Wallen, 2011) Werte von ≥ 4 bzw. zu 40% (Bevans, Wehrlen, Prachenko, Soeken, Zabora & Wallen, 2011) bis 50% (Trask et al., 2002) Werte von ≥ 5 Punkte. Diesen Prozentwerten entsprechen die Daten unserer Arbeit. Abhängig vom Cut-Off-Wert erzielen zu Beginn (T0) 43.1-53.4% der Patienten überschwellige Werte. Und analog zur Arbeit von Bevans, Wehrlen, Prachenko, Soeken, Zabora und Wallen (2011) liegt der mittlere DT-Wert bei Entlassung in der Nähe des Ausgangswertes. Für die Zeitspanne zwischen unseren Messungen von T1 bis T2, also unmittelbar nach Transplantation, existieren nur wenig Daten, dabei zeigte sich der Distress als signifikant höher ausgeprägt als noch zu Beginn (T0) oder vor Entlassung (T3). Dies hebt erneut die Wichtigkeit einer wiederholten Messung der Belastung bzw. auch Prüfung der Behandlungsindikation der Patienten im Therapieverlauf hervor.

Schon an anderer Stelle wurde festgestellt, dass stammzelltransplantierte Patienten deutlich mehr an Distress leiden, als der Durchschnitt der an Krebs erkrankten Patienten, wobei man hier von ca. 30% ausgeht (Cooke, Gemmill, Kravits & Grant, 2009). In einer Studie weisen 34% der Patientinnen mit Mammakarzinom Werte von ≥ 5 auf dem Distress-Thermometer auf (Dabrowski et al., 2007). Bei Krebserkrankungen, die mit schlechteren Prognosen verbunden sind, liegen die Prozentwerte belasteter Patienten deutlich höher. So finden sich bei Patienten mit pulmonalem Karzinom bei einem Cut-Off von ≥ 4 45% (Lynch, Goodhart, Saunders & Connor, 2011) bis 61.6% (Graves, Arnold, Love, Kirs, Moore & Passik, 2007) mit einem überschwelligen Distress-Level. Bei zerebralen Tumoren liegen 52% über einem Cut-Off-Wert von ≥ 4 (Keir, Calhoun-Eagan, Swartz, Saleh & Friedman, 2008). Selbst verglichen mit den Werten dieser malignen Erkrankungen erzielen die Patienten in dieser Studie höhere Distress-Werte und leiden folglich vermehrt unter einem zumindest „moderaten Distress“. Dies gilt insbesondere für die Zeitpunkte T1 und T2 und ist Ausdruck des als existentiell empfundenen Einschnittes einer intensiven Behandlung und langer Behandlungsdauer. Ein besonderes Augenmerk muss zu dieser Zeit also, neben der Überwachung körperlicher Begleitsymptome, auch auf der des Distress-Levels der Patienten liegen.

Depressivität

Die mittleren Depressivitäts-Werte (PHQ) liegen mit T0 (1.19), T2 (2.02) bis T3 (1.58) alle unter der Schwelle zur Behandlungsbedürftigkeit von ≥ 3 . Dennoch erfüllen zum Messzeitpunkt T2 38.8% der Patienten die Indikation zu einer psychotherapeutischen Intervention. Zu T3 (20.9%) ist das vergleichbar niedrige Ausgangsniveau von T0 (13.8%) noch nicht wieder erreicht. Die ebenfalls in dieser Studie erhobenen Referenzwerte der HADS-D/D liegen auf einem vergleichbaren Niveau: T0 (15.5% „mögliche“ und 3.4% „wahrscheinliche cases“), T2 (18.4% „mögliche“ und 24.5% „wahrscheinlichen cases“) und T3 (14% „mögliche“ und 8.1% „wahrscheinlichen cases“).

Auch über das Ausmaß an Depressivität bei Krebserkrankungen gibt es, abhängig von den Messmethoden, diagnostischen Kriterien und dem Zeitpunkt der Messung, unterschiedlichste Angaben (Artherholt & Fann, 2012). Auch in Bezug zu einer Stammzelltransplantation unterscheiden sich die Ergebnisse. Demnach berichten 35% (Loberiza et al., 2002) bis 43% (McQuellon et al., 1998, Prieto et al., 2002; El-Jawahri et al., 2015) der Patienten über signifikante depressive Symptome in einer Zeitspanne bis Monate nach erfolgter SZT. Jenkins, Linington, Whittaker und Path (1991) geben eine Gesamtprävalenz von 40% an. Prieto et al. (2005) sehen bei 9% die Kriterien für eine Major, bei 8.5% die Kriterien für eine Minor Depression erfüllt. Für das PHQ-2 existieren bezüglich Depressivität bei Stammzelltransplantation bisher keine Daten. Mit dem PHQ-9 finden sich unterschiedliche Angaben von Depressivität bei SZT: 21% (Hoodin, Zhao, Carey, Levine & Kitko, 2013), 27% (Hefner et al., 2014) und 43.3% (El-Jawahri et al., 2015). Allerdings gehen auch bei der Messung der Depressivität die meisten Autoren entweder von nur einem Zeitpunkt vor Transplantation oder einem Vergleich mit einem Zustand nach sechs Monaten bis Jahren aus. Für die Zeitspanne zwischen T2 und T3, in der es in dieser Arbeit mit 38.8% die höchste Prozentzahl an auffälligen Patienten gab, existieren abermals wenig Daten. Lediglich Hjerstad et al. (1999) sprechen von einem Peak der Depressivität von 38% nach zwei Wochen. Kirsh, McGrew, Dugan und Passik (2004) berichten über verdoppelte Depressivitätswerte nach Stammzelltransplantation (36.4%) gegenüber vor Transplantation (18.2%). Eine andere Studie stellt eine höhere Depressivität bei Entlassung (28%) als unmittelbar vor Transplantation (24%) fest (McQuellon et al.,

1998). Verglichen mit der gemittelten Prävalenz der Depressivität aller Krebspatienten von 18.5% bzw. 20.7% (unter Einschluss der Dysthymie) aus der Metastudie von Mitchell et al. (2011), sind in dieser Arbeit die Prozentwerte der Patienten, die zum Zeitpunkt T0 eine auffällige Depressivität aufweisen, noch relativ niedrig. Aber sowohl die Werte des PHQ-2 (38.8%), als auch der HADS-D/D erleben zum Zeitpunkt T2 einen Peak und liegen deutlich über dem Durchschnittswert der Krebspatienten. Auch vor Entlassung (T3) liegt die Depressivität weiterhin knapp über diesen Durchschnittswerten (20.9%, PHQ-2). Mehnert et. (2014) untersuchen die Prävalenz von psychischen Störungen in unterschiedlichen Tumorformen anhand des PHQ-9 Fragebogens. Als besonders belastet zeigten sich hierbei Patientinnen mit Mammakarzinomen (42%) und Patienten mit Kopf/Hals-Tumoren (41%). Auf einem ähnlichen Depressivitätsniveau befinden sich die Patienten dieser Studie nach Transplantation (T2). Ergänzend zu den Forderungen von Mehnert et. (2014) sollten psychotherapeutische Interventionen nicht nur den erwartungsgemäß besonders belasteten Patienten angeboten werden, sondern auch zum Zeitpunkt der größten Prävalenz erfolgen. Aufgrund der hohen Depressivität zum Zeitpunkt T2 in dieser Arbeit sollten Therapeuten also gerade in der Hospitalisierungsphase mit einem hohen Bedarf an psychotherapeutischer Interventionen und antidepressiver Therapie rechnen.

Lebensqualität

Eine Frage dieser Arbeit ist der Einfluss einer SZT auf die Lebensqualität der Patienten. Manche Studien berichten von einer guten Lebensqualität (Molassiotis et al., 1996), die in der Breite mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist (Bush, Donaldson, Harberman, Dacanay & Sullivan, 2000) und ermutigen sollte (Lee et al., 2001). Jedoch wird auch hier eine Patientengruppe mit herabgesetzter Lebensqualität und ausgeprägten psychologischen Problemen beschrieben (Broers, Kaptein, Le Cessie, Fibbe & Hengeveld, 2000; Pidala, Anasetti & Jim, 2009). Auch nach Jahren bestehe erhebliche Beeinträchtigung, die es bei den Kontrolluntersuchungen zu beachten gilt (Hjermstad et al., 2004).

Lesko, Ostroff, Mumma, Mashberg und Holland (1992) sprechen hier von einer zu tragenden „psychological burden“. In einer Studie von Bieri et al. (2008) wird den Patienten nach SZT eine deutlich schlechtere attestiert, die es zu verbessern gilt. Da den Patienten schon ein umfassender Katalog an Fragebögen vorgelegt wurde, war es unser Ziel uns beim Messen der Lebensqualität auf zwei Skalen (Role/Emotional Functioning) beschränken. Die Skalen werden jeweils linear transformiert und erreichen Prozentwerte zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte ein höheres Funktionslevel anzeigen. Während die Mittelwerte der Emotional Function mit T0 (65.09%), T2 (58.5%) und T3 (65.89%) relativ konstant niedrige Verläufe zeigen, fallen die der Role Function von T0 (56.32%) auf T2 (30.27%) signifikant ab und steigen bis T3 (47.29%) wieder signifikant an. Nach einer Studie von Hjermstad et al. (2004) erreicht die Role Function mit einem Wert von 74% nach drei Jahren wieder annähernd einen Wert wie vor Transplantation (76%). Die Emotional Function übertrifft nach drei Jahren dagegen mit 86% den Ausgangswert (78%). Dazwischen werden keine Werte angegeben. Bieri et al. (2008) stellen, durchschnittlich nach 7.3 Jahren nach Transplantation gemessen, eine mittlere Role Function von 74.6% und eine Emotional Function von 72.2% fest. Auch wenn Pidala, Anasetti und Jim (2009) wie in dieser Arbeit eine sofortige Abnahme der Role Function nach Transplantation, gefolgt von einem allmählichen Wiederanstieg über die Jahre feststellen, existieren sehr wenig Daten über diese beiden Skalen des EORTC in unmittelbarer Zeit nach SZT. Bei den genannten Werten darf angenommen werden, dass eine emotionale Beeinträchtigung besteht und auch die Lebensqualität zumindest während der Hospitalisierungsphase stark eingeschränkt ist. King (1996) hat in seiner Arbeit zur Interpretation der Ergebnisse des EORTC-Fragebogens Erkrankungen und körperliche Zustände in verschiedene Gruppen unterteilt. In der Gruppe „most extensive/severe“, in die Patienten mit metastasiertem Pulmonalkarzinom oder allgemein schlechter Prognose fallen, werden für die Role Function Werte zwischen 36% und 60%, für die Emotional Function Werte zwischen 62% und 77% erzielt. Werte unter 50% auf der Role Function-Skala bzw. unter 67% auf der Emotional Function-Skala seien allgemein als „low“ zu bewerten, folglich bestehe hier der größte Behandlungsbedarf. In diese Kategorie fallen alle Messungen dieser Studie, mit Ausnahme der Role Function zum Zeitpunkt T0. Auch verglichen

mit der Normalbevölkerung erzielen die Patienten zwischen T0 und T3 deutlich schlechtere Prozentwerte. In einer norwegischen Studie gab die Normalbevölkerung im Mittel 92.8% auf der Skala der Role Function und 82.8% auf der Emotional Function an (Hjermstad, Fayers, Bjordal & Kaasa, 1998). Für die deutsche Bevölkerung wurden 88% für die Role Function und 78.7% für die Emotional Function verzeichnet (Schwarz & Hinz, 2001). In beiden Skalen werden mit Ausnahme von der Role Function zu T0 niedrige, als „low“ zu bewertende Funktionslevel erreicht, diese persistieren auch bis zum Ende der Hospitalisierungszeit (T2). Die Emotional Function gibt uns hierdurch Hinweise auf einen ausgeprägten psychoonkologischen Behandlungsbedarf und die Role Function lässt ergänzend Rückschlüsse auf eine bestenfalls defizitäre Berufs- und Freizeitgestaltung der Patienten zu.

4.2.2 Diskussion der Ergebnisse von Patientengruppen

Um Aussagen über den Behandlungsbedarf treffen zu können ist wichtig besonders belastete Patientengruppen zu ermitteln. Schon in früheren Studien wurde die Notwendigkeit zur Bildung von Subgruppen diskutiert, um über die Einschätzung spezieller Patientengruppen die Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu verbessern (Hjermstad et al., 2004).

Alter

Die angenommene Hypothese einer erhöhten Belastung bei jüngeren Patienten konnte durch die Daten der Spearman Rang-Korrelation zu den ersten beiden Messungen bestätigt werden. Zum Zeitpunkt T1 signifikant ($p = .036$), zum Zeitpunkt T0 mit Tendenz zur Signifikanz ($p = .070$). Allerdings dreht sich dieses Verhältnis im Laufe der stationären Behandlung um. Besteht zum Zeitpunkt T2 noch kein Zusammenhang ($p = .428$), so zeigen zum Zeitpunkt T3 ältere Patienten einen Trend belasteter zu sein als junge Patienten ($p = .094$). Braamse et al. (2012) beschreiben für jüngere Patienten eine schlechtere Lebensqualität. Sherman, Simonton, Latif, Plante und Anaissie (2009) sowie Levin, Li, Ris-

kind und Rai (2007) sehen zu einem frühen Untersuchungszeitpunkt bei jüngeren Patienten mit Multiplem Myelom während autologer Stammzelltransplantation bzw. bei CLL die Depressivität erhöht und die Lebensqualität erniedrigt. Hefner et al. (2014) machen für diesen Trend insbesondere eine erhöhte Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung bei Patienten unter 55 Jahren verantwortlich. Eine Studie von Mitchell et al. (2011) sieht im Setting onkologischer und hämatoonkologischer Erkrankungen keinen Zusammenhang zwischen Alter und der Prävalenz an Distress und Depressivität. Andere Arbeiten berichten dagegen von einer erhöhten Belastung und stärkerer Beeinträchtigung der Lebensqualität bei älteren Patienten (Holzner et al., 2008; Pidala, Anasetti & Jim, 2009), insbesondere aber nach bereits abgeschlossener SZT, in Remission (Prieto et al., 1996; Bieri et al., 2008). Die eigenen Ergebnisse und die zu unterschiedlichen Messzeitpunkten divergierenden Ergebnisse anderer Studien lassen vermuten, dass es insbesondere eine Frage des Messzeitpunktes ist, ob ein positiver bzw. negativer Zusammenhang zwischen Alter und der Belastung angenommen werden. Mutmaßlich verfügen junge Patienten nach anfänglicher Belastungsphase über eine insgesamt bessere Rehabilitation und verkraften die auch physisch beanspruchende Therapie im Zeitverlauf besser als ältere Patienten.

Geschlecht

Der Vergleich der Distress-Ergebnisse (DT) zwischen den Geschlechtern ergab weder für die zweifaktorielle Varianzanalyse ($p = .109$), noch für einfaktorielle Varianzanalysen zu einzelnen Messzeitpunkten signifikante Unterschiede. Lediglich zu Beginn lagen die Mittelwerte der weiblichen Patienten bei T0 (4,65) und T1 (6,58) höher als die der männlichen (3,53; 5,19). Auch hinsichtlich der gemessenen Depressivität unterscheiden sich die Geschlechter nicht signifikant ($p = .179$). Während die PHQ-2-Werte bei den Männern im Mittel von T2 (2) zu T3 (1,33) absinken, bleiben sie bei den weiblichen Patienten bei T3 (2) auf dem Niveau von T2 (2,05) bestehen.

Sicherlich spielt die Größe der Studienpopulation ($N = 62$) eine Rolle bei der Auswertung der Statistik, zudem ist die Aufteilung zwischen Männern (39) und Frauen (23) nicht ganz

ausgewogen. Dennoch bleibt der viel beschriebene Unterschied hinsichtlich der psychischen Belastung zwischen den Geschlechtern in dieser Arbeit nicht feststellbar. Die meisten Studien illustrieren für das weibliche Geschlecht einen größeren Einfluss der Stammzelltransplantation auf den psychosozialen Bereich. Frauen hätten demnach eine niedrigere Lebensqualität (Prieto et al., 1996; Bieri et al., 2008; Pidala, Anasetti & Jim 2009; Braamse et al., 2012), eine erhöhte Neigung zu Angst (Prieto et al., 2005) und Depressivität (Syrjala et al., 2004; Prieto et al., 2005). Dies scheint auch in einem allgemeineren onkologischen Setting zuzutreffen (Aass, Fosså, Dahl & Aloe, 1997; Härter et al., 2001; Stark, Kiely, Smith, Velikova, House & Selby, 2002). Allerdings beschreiben auch Mitchell et al. (2011) in ihrer Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Prävalenz von Depressionen und Anpassungsstörungen bei onkologischen und hämatoonkologischen Erkrankungen.

Diagnosen

Die meisten Studien über Belastungen bei Stammzelltransplantationen schließen Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen ein. Eine Analyse der Belastungen von Subgruppen ist sinnvoll (Hjermstad et al., 2004), wurde in den bisherigen Arbeiten aber selten durchgeführt, da kleine Stichprobengrößen der Studienpopulationen die Aussagekraft über die Belastungen verschiedener Subgruppen deutlich einschränken. Auch wenn der Vergleich einzelner Subgruppen hinsichtlich Depressivität und Distress in dieser Arbeit keine Signifikanzen offenbart, so sind doch numerische Unterschiede feststellbar. In einer Linie mit Leigh, Wilson, Burns und Clark (1995), die für CML-Patienten eine höhere Prävalenz an psychosozialer Belastung verzeichneten, lagen die Mittelwerte der MPN-Gruppe bezüglich Distress (T0 bis T2) und Depressivität (T0 bis T3) höher als bei der Gruppe der akuten Leukämien und Lymphome. Um bezüglich der psychosozialen Belastungen einzelner Diagnose-Subgruppen validierte Aussagen treffen zu können, bedarf es zukünftiger Studien mit größeren Fallzahlen.

Vortransplantationen

In dieser Arbeit wurde eine Subgruppenbildung in vortransplantierte und nicht vortransplantierte Patienten durchgeführt, um die Belastungen von vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten gesondert betrachten zu können. Patienten, die bereits eine SZT erlebt haben, geben zu den ersten beiden Messterminen (T0, T1) durchschnittlich niedrigere Distress-Werte an, als Patienten ohne eine solche Vorbehandlung. Zum Zeitpunkt T3 gibt es einen signifikanten Unterschied der Distress-Werte ($p = .035$). Auch die mittleren Prozentwerte der Role Function-Skala (EORTC) liegen bei vorbehandelten Patienten zu allen Zeitpunkten über denen, der nicht vorbehandelten. Zu T2 ist ein signifikanter Unterschied ($p = .035$) zu verzeichnen. Während die Prozentwerte der Patienten ohne vorherige Transplantation von T0 (54.81%) auf T2 (25.64%) stark absinken, bleibt den vortransplantierten Patienten ein solcher Einbruch von T0 (61.54%) und T2 (48.33%) erspart. Auch Syrjala et al. (2004) stellen bei Patienten mit onkologischer Vorbehandlung eine schnellere Erholung von Distress und Depressivität nach SZT fest. Es ist also anzunehmen, dass Patienten mit vorheriger SZT die körperlichen und psychischen Einschränkungen etwas besser einschätzen und verkraften und sich in der Folge schneller von Distress erholen können. Genau das könnte den Patienten dieser Gruppe, genauso wie den Therapeuten Mut machen, sofern die Indikation gestellt wurde, einen erneuten Therapieversuch mittels SZT zu wagen.

Konditionierung

Die an dieser Studie teilnehmenden Patienten wurden entsprechend der Art und Dosis der verwendeten Konditionierungstherapie in eine RIC-Gruppe (48) und eine MA-Gruppe (14) unterteilt. Mit 48 Personen in der RIC-Gruppe wurde ein überwiegender Anteil der Patienten nach einem intensitätsreduzierten Konditionierungsschema behandelt. Keine der durchgeführten Varianzanalysen ergab signifikante Unterschiede bezüglich Distress zwischen diesen Gruppen. Die MAC-Gruppe verzeichnet zu den Messterminen T0, T1, T2 etwas höhere Distress-Mittelwerte als die RIC-Gruppe. Mehrere Arbeiten beschreiben Vorteile der RIC-Regime gegenüber MA-Regimen. So führten MA-Regime

zu einer größeren neuropsychologischen Beeinträchtigung (Braamse et al., 2012) und insgesamt zu einer höheren therapieassoziierten Morbidität und Mortalität als RIC-Regime (Bevans et al., 2006). Die Gründe für die fehlende Signifikanz der Unterschiede von RIC- und MA-Patienten hinsichtlich Distress und Lebensqualität sind naheliegend. Der Vergleich zwischen diesen Gruppen wird stark durch die Auswahlkriterien beeinflusst, die zu der Entscheidung eines RIC-Regimes führen (Pidala, Anasetti & Jim, 2009). RIC-Regime bieten die Möglichkeit auch ältere und komorbide Patienten transplantieren zu können. Es könnte also sein, dass sich die immanente Mehrbelastung der RIC-Patienten mit der stärkeren Konditionierung der MA-Patienten zunächst weitgehend ausgleicht. Ist die Phase stärkster Belastung überwunden, sinkt der Distress-Wert der MA-Gruppe im Mittel sogar unter den der RIC-Gruppe. Dies erinnert an die Korrelation von Alter und Distress und lässt vermuten, dass sich (junge) MA-Patienten nach erfolgreicher Therapie wieder schneller erholen.

Akute Graft-versus-Host-Disease

Zum letzten Messzeitpunkt (T3) erfolgte der Vergleich von Patienten mit und ohne aGvHD. Patienten mit aGvHD zeigten mit dem PHQ-2 signifikant ($p = .034$) mehr Depressivität als Patienten ohne aGvHD und mit einer Tendenz zur Signifikanz ($p = .054$) auch mehr Distress. Dieses Ergebnis stimmt mit früheren Arbeiten überein (Pidala, Anasetti & Jim, 2009; Braamse et al., 2012) und widerspricht einer Studie von Hjermstad, Loge, Evensen, Kvaløy, Fayers und Kaasa (1999), die bezüglich Depressivität keine Unterschiede feststellen konnten. Eine Limitation ist hierbei allerdings der Messzeitpunkt. Mit 55 Tagen nach SZT gemessen, deckt der letzte Messzeitpunkt dieser Studie nicht die gesamte Zeitspanne (100 Tage) ab, in der eine aGvHD auftreten kann. Um unbestreitbare Aussagen über die Belastungsunterschiede zwischen Patienten mit und ohne aGvHD treffen zu können, werden also längere Follow-Up-Studien benötigt. Auch eine Betrachtung über Jahre hinweg erscheint bezüglich eines möglichen Auftretens einer cGvHD sinnvoll.

Vorhersage von Distress und Depressivität

Die angenommene Hypothese, der Distress bzw. die Depressivität nach erfolgter Transplantation lasse sich durch den Distress bzw. die Depressivität zum Ausgangszeitpunkt prädizieren, konnte durch die gerechneten linearen Regressionen bestätigt werden. Das mit dem DT gemessene Distress-Level zu T2 lässt sich durch den Distress zu Beginn (T0) signifikant prädizieren (korrigiertes $R^2 = .147$). Somit lässt sich 14.7% des Distress zum Zeitpunkt T2 durch den gemessenen Distress zu T0 erklären.

Auch die Depressivität zum Zeitpunkt T0 liefert ebenfalls einen signifikanten Erklärungsbeitrag für die gemessene Depressivität zu den Zeitpunkten T2 (korrigiertes $R^2 = .145$) und T3 (korrigiertes $R^2 = .281$). Es lassen sich demnach 14.5 % (T2) bzw. 28.1% (T3) der Depressivität durch die gemessene Depressivität zum Ausgangspunkt (T0) erklären. Dies unterstreicht den diagnostischen Wert einer initialen Untersuchung der Patienten, noch vor Transplantation (vgl. 4.3).

Zusätzlich wurden Modelle gerechnet, in denen neben den Distress (DT) von T0 auch Depressivität (PHQ) und Role Function (EORTC) bzw. neben der Depressivität (PHQ) auch Distress (DT) und Role Function (EORTC) zum Zeitpunkt T0 mit eingegangen sind. Allerdings blieb der einzige signifikante Prädiktor für Distress (DT) von T2 der Distress (DT) von T0 und der einzige signifikante Prädiktor von Depressivität (PHQ) von T2 und T3 die Depressivität (PHQ) von T0.

Diese Daten werden von anderen Arbeiten gestützt. Gleich mehrere Studien kamen zum Ergebnis, mit dem Distress vor Transplantation lasse sich auch ein Distress nach Transplantation prognostizieren (Leigh, Wilson, Burns & Clark, 1995; Lee et al., 2005; Braamse et al., 2012). Auch seien höhere Angst- und Depressivität-Werte zum Ausgangspunkt vorhersagend für ein höheres Maß an Angst und Depressivität nach erfolgter Transplantation (Hjermstad, Loge, Evensen, Kvaløy, Fayers & Kaasa, 1999).

4.3 Konsequenzen für die Patientenbehandlung

Aus den gewonnenen Daten lassen sich Konsequenzen für den Klinikalltag ableiten. Die empfundene psychoonkologische Belastung der Patienten sollte ernst genommen werden, da sie sich oftmals über Wochen und Monate erstrecken und somit auch außerhalb der stationären Behandlung fortbestehen. Ein routinemäßiges Screening vor Transplantation erscheint hinsichtlich Aufdeckung psychischer Komorbiditäten und Interventionsplanung die größten Vorteile zu bringen (Lee et al.,2005). Auch die weitere Einbindung eines computergestützten Screenings beispielsweise im Rahmen einer Vorstellung in der KMT-Ambulanz nach erfolgter Transplantation erscheint aufgrund der langfristigen Belastungen sinnvoll.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Die Konzeption der Datenerhebung als prospektive Follow-Up-Studie hat sich als hervorragend geeignet erwiesen, um die psychosozialen Belastungen über die Zeit aufzeigen zu können. Mit vier relativ kurz aufeinanderfolgenden Messterminen konnte der Verlauf der Belastung einzelner Patienten oder Patientengruppen kontinuierlich ermittelt werden. Mit einer Untersuchung zum Zeitpunkt der größten körperlichen Beeinträchtigung (Messzeitpunkt T1) war es dadurch möglich bisher wenig beschriebene Belastungsspitzen hinsichtlich Distress, Depressivität und reduzierter Lebensqualität aufzufindig zu machen. Weiterhin war der persönliche Kontakt zu den Patienten sinnvoll, um die Compliance zur Studienteilnahme zu erhöhen, bei Rückfragen unmittelbar vor Ort zu sein und bei psychotherapeutischen Bedarf an Fachkräfte übermitteln zu können. Lee et al. (2005) beklagten diesbezüglich in einer ähnlichen Studie nicht die Möglichkeit eines in die Klinikroutine integrierten Screenings gehabt zu haben, was zu einer verringerten Akzeptanz und Compliance geführt hätte. Das ePOS stellte ein gut akzeptiertes Werkzeug der Datenerhebung dar und war außerdem geeignet, um bei Patienten in Umkehrisolation mittels eines desinfizierbaren Tablet-Computers eine Befragung ohne Infektionsrisiko durchzuführen. Durch die enge Zusammenarbeit mit der Inneren Medizin II des Universitätsklinikums Tübingen war es möglich, die relevanten somatischen Daten

und Komplikationen der Stammzelltransplantationen in die Studie zu integrieren und Patienten diesbezüglich, in Subgruppen unterteilt, nach besonderen Belastungen zu untersuchen.

Da eine SZT eine intensive Therapie und lange Klinikaufenthalte voraussetzt, ist es schwierig mit großen Fallzahlen zu arbeiten. Obwohl fast alle Patienten während der Rekrutierungszeit in die Studie eingeschlossen werden konnten, liegt die Studienpopulation ($N = 62$) naturgemäß unter der von gängigeren medizinischen Verfahren mit kürzerer Behandlungsdauer. Bei zukünftigen Studien könnten in die Datenerhebung mehrere Fachzentren eingeschlossen werden. Die Auswertung der Daten von 62 Patienten ermöglicht zwar einen guten Gesamteindruck über die Belastungen, doch wäre gerade für den Vergleich verschiedener Gruppen eine größere Teilnehmerzahl aussagekräftiger. Außerdem erscheint ein Befragungszeitraum über Jahre sinnvoll, um einen längerfristige Einschätzung der Patienten treffen zu können und um zu schauen inwieweit sich Erkrankte wieder an die Allgemeinbevölkerung annähern. Ein solches Studiendesign soll auch im Rahmen der ID-STEP-Studie realisiert und die Datenerhebung fortgesetzt werden, allerdings sind die Daten nicht Teil dieser Auswertung. Der Drop-Out im Verlaufe der Behandlung oder zu einzelnen Messzeitpunkten war aufgrund der intensiven Therapie mit organotoxischer Chemotherapie, erhöhten Infektionsrisiken und dem möglichen Auftreten einer aGvHD sowie der großen psychischen Belastung erwartungsgemäß hoch. Eine optimale Auswertung der Daten, mit zu allen Messzeitpunkten vollständigen Datensätzen der Patienten, ist in diesem Setting nur schwer vorstellbar. In Übereinstimmung mit anderen Studien entstand zudem der Eindruck, Patienten mit besseren Werten an Distress, Depressivität oder Lebensqualität und geringerer körperlicher Beeinträchtigung haben eher einen vollständigen Datensatz, als Patienten mit stärksten körperlichen und psychischen Belastungen (Broers, Kaptein, Le Cessie, Fibbe & Hengeveld, 2000; Hjermstad et al., 2004; Pidala, Anasetti & Jim, 2009). Ferner waren die Patienten mit der Entlassung in die Häuslichkeit zum Messzeitpunkt T3 schwerer zu erreichen und zeigten eine geringere Compliance bei der Bearbeitung der Fragebögen, was zu einem ungleich höheren Untersuchungsaufwand führte.

5. Zusammenfassung

Die allogene Stammzelltransplantation entwickelte sich innerhalb der letzten Jahrzehnte zu einem Therapiestandard für viele hämatoonkologische Erkrankungen. Trotz anhaltender Fortschritte bleibt sie mit signifikanter Morbidität und Mortalität assoziiert. Ziel dieser Arbeit war es die psychoonkologische Belastung im Therapieverlauf einer allogenen SZT explorativ zu beschreiben. Außerdem wurde untersucht, ob es Prädiktoren für eine erhöhte Belastung oder besonders belastete Patientengruppen gibt.

Hierfür wurden im Zeitraum von Juni 2013 bis Mai 2014 insgesamt 62 Patienten der Station 92 KMT am Universitätsklinikum Tübingen zu vier Messzeitpunkten (T0: Vor Transplantation, T1: Tag 3 nach, T2: Tag 25 nach, T3: Tag 55 nach Transplantation) untersucht. Mithilfe eines elektronischen psychoonkologischen Screening-Tools wurden validierte Fragebögen zur Erfassung von Distress (DT, HSI), Depressivität (PHQ-2) und Lebensqualität (EORTC) verwendet.

In allen gemessenen Dimensionen wurden dabei behandlungsbedürftige Fälle aufgedeckt. Abhängig vom Messzeitpunkt und dem Messinstrument zeigten 25.9 – 75.5% der Patienten im Therapieverlauf überschwellige Distress-Werte (DT, HSI) und 13.8 – 38.8% überschwellige Depressivitäts-Werte (PHQ-2). Mit Ausnahme der Emotional Function (EORTC) bestand für alle Messinstrumente in den durchgeführten, einfaktoriellen Varianzanalysen über die vier Messzeitpunkte (T0-T3) ein signifikanter Haupteffekt ($\alpha = 0.05$). Belastet waren gerade die Patienten unmittelbar nach erfolgter Transplantation, nämlich zu den Zeitpunkten T1 und T2. Je nach angewandtem Cut-Off-Wert des Distress-Thermometers von ,4' bzw. ,5' ergab sich zu T1 bei 64.1-75%, zu T2 bei 63.3-75.5% der Patienten eine psychoonkologische Behandlungsindikation. Die gemessene Depressivität erreichte zu T2 einen Peak an belasteten und interventionsbedürftigen Patienten (38.8%). Sowohl der Distress, als auch die gemessene Depressivität erreichten 55 Tage nach SZT (T3) noch nicht wieder das Ausgangsniveau von T0. Während die Emotional Function (EORTC) im Verlauf konstant niedrige Prozentwerte (58.5-65.89%) zeigte, gin-

gen die Prozentwerte der Role Function (EORTC) von T0 (56.32%) zu T2 (30.27%) signifikant zurück und lagen zu T3 (47.29%) auf einem vergleichbaren, aber weiterhin als niedrig zu bewertenden Niveau von T0.

Im Vergleich zu anderen Studien wurde in dieser Arbeit erstmals auch die psychoonkologische Belastung zu den belastensten Zeitpunkten T1 und T2 mit multiplen Messinstrumenten untersucht und Peaks bezüglich Distress- und Depressivitätswerte aufgedeckt, die höher liegen als bei anderen, selbst prognostisch ungünstigeren Krebserkrankungen.

Die angenommene erhöhte Belastung bei jüngeren Patienten fand sich in der gerechneten Spearman Rang-Korrelation lediglich zu den Zeitpunkten T0 ($p = .070$) und T1 ($p = .036$). Zum Messzeitpunkt T3 zeigten sich dagegen ältere Patienten im Trend belasteter ($p = .094$). Hinsichtlich der Belastung von Männern und Frauen konnte kein Unterschied festgestellt werden. Auch hinsichtlich der Belastung bei unterschiedlichen Diagnosen und Konditionierungen bestanden keine signifikanten Unterschiede. Bei Patienten, die bereits eine SZT erlebt hatten lagen die Distress-Mittelwerte niedriger als bei solchen, die erstmalig transplantiert wurden. Zu dem Zeitpunkt T3 war hierbei für den Distress (DT) ein signifikanter Unterschied ($p = .035$) feststellbar. Außerdem sinken die Prozentwerte der Role Function (EORTC) bei nicht vortransplantierten Patienten zu T2 ($p = .035$) signifikant stärker ab. Anhand der gerechneten linearen Regressionsmodellen ließen sich Distress bzw. Depressivität im Verlauf durch den Distress bzw. Depressivität zum Ausgangszeitpunkt T0 präzisieren. Somit kann die prätransplantäre Belastung wertvolle Informationen über den Behandlungsbedarf im Therapieverlauf liefern.

Die Studie legt nahe, dass die Messung der psychoonkologischen Belastung mit der Implementierung eines effizienten, computeradaptierten, routinemäßigen Screenings vor sowie unmittelbar nach Transplantation ein essentieller Therapiebestandteil einer allogenen SZT sein kann. Zusammen mit einem kontinuierlichen Verhältnis von Arzt und Patient kann die Aufdeckung psychischer Komorbiditäten und Interventionsplanung mit Ermittlung des individuellen Versorgungsbedarfs im Therapieverlauf beispielgebend sein für eine erfolgreiche Integration psychosozialer Aspekte in die Krebstherapie.

Die mit allen Messinstrumenten aufgedeckten hohen Fallzahlen von belasteten Patienten mit psychoonkologischer Behandlungsindikation spornen zu weiteren Follow-Up-Studien mit einem längeren Untersuchungszeitraum und größeren Patientenzahlen an, um zum einen die Belastungen über die Zeit besser einschätzen und zum anderen Patientengruppen differenzierter betrachten zu können.

6. Literaturverzeichnis

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., ... & Kaasa, S. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the national cancer institute*, 85(5), 365-376.
- Aass, N., Fosså, S. D., Dahl, A. A., & Aloe, T. J. (1997). Prevalence of anxiety and depression in cancer patients seen at the Norwegian Radium Hospital. *European journal of cancer*, 33(10), 1597-1604.
- Afessa, B., & Peters, S. G. (2006, June). Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. In *Seminars in respiratory and critical care medicine* (Vol. 27, No. 3, pp. 297-309).
- Appelbaum, F. R. (2009). Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Acute Myeloid Leukemia. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 761-774.
- Artherholt, S. B., & Fann, J. R. (2012). Psychosocial care in cancer. *Current psychiatry reports*, 14(1), 23-29.
- Bacigalupo, A., Ballen, K., Rizzo, D., Giralto, S., Lazarus, H., Ho, V., ... & Barrett, J. (2009). Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of blood and marrow transplantation*, 15(12), 1628-1633.
- Baker, F., Curbow, B., & Wingard, J. R. (1993). Development of the satisfaction with life domains scale for cancer. *Journal of Psychosocial Oncology*, 10(3), 75-90.
- Baker, F., Zabora, J., Polland, A., & Wingard, J. (1999). Reintegration after bone marrow transplantation. *Cancer practice*, 7(4), 190-197.
- Barnes, D. W. H., Corp, M. J., Loutit, J. F., & Neal, F. E. (1956). Treatment of murine leukaemia with x rays and homologous bone marrow. *British medical journal*, 2(4993), 626.
- Baron, F., Storb, R., Storer, B. E., Maris, M. B., Niederwieser, D., Shizuru, J. A., ... & Maziarz, R. T. (2006). Factors associated with outcomes in allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning after failed myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical oncology*, 24(25), 4150-4157.
- Bartl, R., & Wilmanns, W. (2000). Multiples Myelom und andere monoklonale Gammopathien. In W. Wilmanns, D. Huhn, K. Wilms, *Internistische Onkologie, Zweite Auflage*, 431-451. Stuttgart: Georg Thieme.
- Bauwens, S., Baillon, C., Distelmans, W., & Theuns, P. (2008). The 'Distress Barometer': validation of method of combining the Distress Thermometer with a rated complaint scale.
- Bevans, M. F., Marden, S., Leidy, N. K., Soeken, K., Cusack, G., Rivera, P., ... & Barrett, A. J. (2006). Health-related quality of life in patients receiving reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 38(2), 101-109.
- Bevans, M., Wehrlen, L., Prachenko, O., Soeken, K., Zabora, J., & Wallen, G. R. (2011). Distress screening in allogeneic hematopoietic stem cell (HSCT) caregivers and patients. *Psycho-Oncology*, 20(6), 615-622.

- Bieri, S., Roosnek, E., Helg, C., Verhopen, F., Robert, D., Chapuis, B., ... & Chalandon, Y. (2008). Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*, 42(12), 819-827.
- Bierman, P. J., Sweetenham, J. W., Loberiza, F. R., Taghipour, G., Lazarus, H. M., Rizzo, J. D., ... & Goldstone, A. (2003). Syngeneic hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation—The Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 21(20), 3744-3753.
- Bierman, P. J., & Nademanee, A. (2009). Hematopoietic Cell Transplantation for Hodgkin's Disease. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 860-877.
- Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW). Home. Verfügbar unter: <http://www.bmdw.org/> [16.02.2018]
- Bortz, J. (2005). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*, 6. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Braamse, A. M. J., Gerrits, M. M. J. G., Van Meijel, B., Visser, O., Van Oppen, P., Boenink, A. D., ... & Dekker, J. (2012). Predictors of health-related quality of life in patients treated with auto-and allo-SCT for hematological malignancies. *Bone marrow transplantation*, 47(6), 757-769.
- Broers, S., Hengeveld, M. W., Kaptein, A. A., Le Cessie, S., van de Loo, F., & de Vries, T. (1998). Are pretransplant psychological variables related to survival after bone marrow transplantation? A prospective study of 123 consecutive patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 45(4), 341-351.
- Broers, S., Kaptein, A. A., Le Cessie, S., Fibbe, W., & Hengeveld, M. W. (2000). Psychological functioning and quality of life following bone marrow transplantation: a 3-year follow-up study. *Journal of psychosomatic research*, 48(1), 11-21.
- Buchholz, S., & Ganser, A. (2009). Hämatopoetische Stammzelltransplantation: Indikationen, Grundlagen und Ausblick (Schwerpunkt: Transplantationsmedizin). *Der Internist*, 50(5), 572-580.
- Bultz, B. D., & Carlson, L. E. (2005). Emotional distress: the sixth vital sign in cancer care. *Journal of Clinical Oncology*, 23(26), 6440-6441.
- Bultz, B. D., & Carlson, L. E. (2006). Emotional distress: the sixth vital sign-future directions in cancer care. *Psycho Oncology*, 15(2), 93-95.
- Bush, N. E., Donaldson, G. W., Haberman, M. H., Dacanay, R., & Sullivan, K. M. (2000). Conditional and unconditional estimation of multidimensional quality of life after hematopoietic stem cell transplantation: a longitudinal follow-up of 415 patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 6(5), 576-591.
- Carroll, B. T., Kathol, R. G., Noyes, R., Wald, T. G., & Clamon, G. H. (1993). Screening for depression and anxiety in cancer patients using the Hospital Anxiety and Depression Scale. *General hospital psychiatry*, 15(2), 69-74.

- Cassileth, B. R., Lusk, E. J., Brown, L. L., Cross, P. A., Walsh, W. P., & Hurwitz, S. (1986). Factors associated with psychological distress in cancer patients. *Medical and pediatric oncology*, *14*(5), 251-254.
- Carlson, L. E., & Bultz, B. D. (2003). Cancer distress screening: needs, models, and methods. *Journal of psychosomatic research*, *55*(5), 403-409.
- Carlson, L. E., & Bultz, B. D. (2004). Efficacy and medical cost offset of psychosocial interventions in cancer care: making the case for economic analyses. *Psycho-oncology*, *13*(12), 837-849.
- Cohen, M. Z., Rozmus, C. L., Mendoza, T. R., Padhye, N. S., Neumann, J., Gning, I., ... & Cleeland, C. S. (2012). Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of pain and symptom management*, *44*(2), 168-180.
- Colón, E. A., Callies, A. L., Popkin, M. K., & McGlave, P. B. (1991). Depressed mood and other variables related to bone marrow transplantation survival in acute leukemia. *Psychosomatics*, *32*(4), 420-425.
- Cooke, L., Gemmill, R., Kravits, K., & Grant, M. (2009, May). Psychological issues of stem cell transplant. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 25, No. 2, pp. 139-150). WB Saunders.
- Copelan, E. A. (2006). Hematopoietic stem-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*, *354*(17), 1813-1826.
- Council, E. P. S. C. O. (2008). Council conclusions on reducing the burden of cancer. In *Proceedings at the 2876th Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs Council meeting, Luxembourg*. Verfügbar unter: http://www.eu2008.si/en/News_and_Documents/Council_Conclusions/June/0609_EPSCO-cancer.pdf
- Crawley, C., Lalancette, M., Szydlo, R., Gilleece, M., Peggs, K., Mackinnon, S., ... & Sureda, A. (2005). Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood*, *105*(11), 4532-4539.
- Cutler, C., Giri, S., Jeyapalan, S., Paniagua, D., Viswanathan, A., & Antin, J. H. (2001). Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(16), 3685-3691.
- Cutler, C., & Antin, J. H. (2009). Manifestations and Treatment of Acute Graft-Versus-Host Disease. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 1287-1303.
- Dabrowski, M., Boucher, K., Ward, J. H., Lovell, M. M., Sandre, A., Bloch, J., ... & Buys, S. S. (2007). Clinical experience with the NCCN distress thermometer in breast cancer patients. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *5*(1), 104-111.
- Deeg, H. J. (2009). Hematopoietic Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome and Myeloproliferative Disorders. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 828-844.
- Delaney, C., & Bernstein, I. (2009). Expansion of Hematopoietic Stem Cells. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 88-101.

- Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST). *DRST Jahresbericht 2016*. Verfügbar unter: <http://www.drst.de/download/jb2016.pdf>
- Dolbeault, S., Szporn, A., & Holland, J. C. (1999). Psycho-oncology: Where have we been? Where are we going?. *European Journal of Cancer*, 35(11), 1554-1558.
- Dupriez, B., Morel, P., Demory, J. L., Lai, J. L., Simon, M., Plantier, I., & Bauters, F. (1996). Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system [see comments]. *Blood*, 88(3), 1013-1018.
- Edwards, B., & Clarke, V. (2004). The psychological impact of a cancer diagnosis on families: the influence of family functioning and patients' illness characteristics on depression and anxiety. *Psycho-Oncology*, 13(8), 562-576.
- El-Jawahri, A. R., Vandusen, H. B., Traeger, L. N., Fishbein, J. N., Keenan, T., Gallagher, E. R., ... & Chen, Y. B. A. (2015). Quality of life and mood predict posttraumatic stress disorder after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*.
- Epstein, R. B., Storb, R., Ragde, H., & Thomas, E. D. (1968). Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. *Transplantation*, 6(1), 45-58.
- Escalón, M. P., Champlin, R. E., Saliba, R. M., Acholonu, S. A., Hosing, C., Fayad, L., ... & Donato, M. (2004). Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic transplantation: a promising salvage therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma whose disease has failed a prior autologous transplantation. *Journal of clinical oncology*, 22(12), 2419-2423.
- Fann, J. R., Ell, K., & Sharpe, M. (2012). Integrating psychosocial care into cancer services. *Journal of Clinical Oncology*, 30(11), 1178-1186.
- Fallowfield, L., Ratcliffe, D., Jenkins, V., & Saul, J. (2001). Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *British journal of cancer*, 84(8), 1011.
- Fife, B. L., Huster, G. A., Cornetta, K. G., Kennedy, V. N., Akard, L. P., & Broun, E. R. (2000). Longitudinal study of adaptation to the stress of bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 18(7), 1539-1549.
- Ford, C. E., & Hamerton, J. L. (1956). BARNES. D. \ VH, AND LOuTIT, JF: Cytological identification of radiation-chimaeras. *Nature*, 177, 452-454.
- Forman, S. J. (2009). Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 791-805.
- Georges, G. E., & Storb, R. (2009). Hematopoietic Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 707-726.
- Giagounidis, P. D. A. (2013). Myelodysplastische Syndrome. *Der Internist*, 54(6), 699-708.
- Giralt, S., Thall, P. F., Khouri, I., Wang, X., Braunschweig, I., Ippolitti, C., ... & Davis, M. (2001). Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood*, 97(3), 631-637.
- Gratwohl, A., Baldomero, H., Aljurf, M., Pasquini, M. C., Bouzas, L. F., Yoshimi, A., ... & Frauentorfer, K. (2010). Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *Jama*, 303(16), 1617-1624.

- Graves, K. D., Arnold, S. M., Love, C. L., Kirsh, K. L., Moore, P. G., & Passik, S. D. (2007). Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: prevalence and predictors of clinically significant distress. *Lung Cancer, 55*(2), 215-224.
- Greenberg, P., Cox, C., LeBeau, M. M., Fenaux, P., Morel, P., Sanz, G., ... & Ohyashiki, K. (1997). International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood, 89*(6), 2079-2088.
- Grukke, N., Larbig, W., Kächele, H., & Bailer, H. (2008). Pre-transplant depression as risk factor for survival of patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Psycho-Oncology, 17*(5), 480-487.
- Härter, M., Reuter, K., Aschenbrenner, A., Schretzmann, B., Marschner, N., Hasenburger, A., & Weis, J. (2001). Psychiatric disorders and associated factors in cancer: results of an interview study with patients in inpatient, rehabilitation and outpatient treatment. *European Journal of Cancer, 37*(11), 1385-1393.
- Hefner, J., Kapp, M., Drebing, K., Dannenmann, A., Einsele, H., Grigoleit, G. U., ... & Mielke, S. (2014). High prevalence of distress in patients after allogeneic hematopoietic SCT: fear of progression is associated with a younger age. *Bone marrow transplantation, 49*(4), 581-584.
- Hendriks, M. G., & Schouten, H. C. (2002). Quality of life after stem cell transplantation: a patient, partner and physician perspective. *European journal of internal medicine, 13*(1), 52-56.
- Herold, G. (2012). *Innere Medizin*. Köln: Dr. med. Gerd Herold, im Eigenverlag erscheinend.
- Herschbach, P., & Weis, J. (2010). *Screeningverfahren in der Psychoonkologie, Zweite Auflage*. Deutsche Krebsgesellschaft. Verfügbar unter: http://www.dapo-ev.de/fileadmin/templates/pdf/pso_broschuere2.pdf
- Herrmann, C. (1997). International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale—a review of validation data and clinical results. *Journal of psychosomatic research, 42*(1), 17-41.
- Herrmann-Lingen, C., Buss, U., & Snaith, R. P. (2011). *HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale: deutsche Version*. Huber.
- Hjermstad, M. J., Fayers, P. M., Bjordal, K., & Kaasa, S. (1998). Using reference data on quality of life—the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+ 3). *European Journal of Cancer, 34*(9), 1381-1389.
- Hjermstad, M. J., Evensen, S. A., Kvaløy, S. O., Fayers, P. M., & Kaasa, S. (1999). Health-related quality of life 1 year after allogeneic or autologous stem-cell transplantation: a prospective study. *Journal of Clinical Oncology, 17*(2), 706-706.
- Hjermstad, M., Holte, H., Evensen, S., Fayers, P., & Kaasa, S. (1999). Do patients who are treated with stem cell transplantation have a health-related quality of life comparable to the general population after 1 year?. *Bone marrow transplantation, 24*(8), 911-918.
- Hjermstad, M. J., Loge, J. H., Evensen, S. A., Kvaløy, S. O., Fayers, P. M., & Kaasa, S. (1999). The course of anxiety and depression during the first year after allogeneic or autologous stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation, 24*(11), 1219-1228.

- Hjermstad, M. J., Knobel, H., Brinch, L., Fayers, P. M., Loge, J. H., Holte, H., & Kaasa, S. (2004). A prospective study of health-related quality of life, fatigue, anxiety and depression 3–5 years after stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, *34*(3), 257-266.
- Holland, J. C., Holland, J. C., Geary, N., Marchini, A., & Tross, S. (1987). Psychosocial Issues: an international survey of physician attitudes and practice in regard to revealing the diagnosis of cancer. *Cancer investigation*, *5*(2), 151-154.
- Holland, J. C. (2003). Psychological care of patients: psycho-oncology's contribution. *Journal of Clinical Oncology*, *21*(23 suppl), 253s-265s.
- Holland, J., & Weiss, T. (2008). The new standard of quality cancer care: integrating the psychosocial aspects in routine cancer from diagnosis through survivorship. *The Cancer Journal*, *14*(6), 425-428.
- Holland, J. C., Andersen, B., Breitbart, W. S., Buchmann, L. O., Compas, B., Deshields, T. L., ... & Greiner, C. B. (2013). Distress management. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *11*(2), 190-209.
- Holland, J., Watson, M., & Dunn, J. (2011). The IPOS New International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care. *Psycho-Oncology*, *20*(7), 677-680.
- Holland, J. C., Breitbart, W. S., Jacobsen, P. B., Loscalzo, R. M., & Butow, P. N. (2015). Introduction: History of Psycho-Oncology. *Psycho-Oncology, Third Edition*. o.S. Abgerufen von: <http://oxfordmedicine.com>
- Holzner, B., Kemmler, G., Cella, D., De Paoli, C., Meraner, V., Kopp, M., ... & Sperner-Unterweger, B. (2004). Normative data for functional assessment of cancer therapy general scale and its use for the interpretation of quality of life scores in cancer survivors. *Acta Oncologica*, *43*(2), 153-160.
- Hoodin, F., Zhao, L., Carey, J., Levine, J. E., & Kitko, C. (2013). Impact of psychological screening on routine outpatient care of hematopoietic cell transplantation survivors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *19*(10), 1493-1497.
- Horowitz, M. M. (2009). Uses and Growth of Hematopoietic Cell Transplantation. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 15-21.
- Huhn, D. (2000). Hodgkin-Lymphom. In W. Wilmanns, D. Huhn, K. Wilms, *Internistische Onkologie, Zweite Auflage*, 402-411. Stuttgart: Georg Thieme.
- Institute of Medicine (IOM). (2008). *Cancer care for the whole patient: Meeting psychosocial health needs*. N. E. Adler & A. E. K. Page, eds. Washington, DC: The National Academies Press
- Jacobsen, P. B., Donovan, K. A., Trask, P. C., Fleishman, S. B., Zabora, J., Baker, F., & Holland, J. C. (2005). Screening for psychologic distress in ambulatory cancer patients. *Cancer*, *103*(7), 1494-1502.
- Jacobsen, P. B., & Wagner, L. I. (2012). A new quality standard: The integration of psychosocial care into routine cancer care. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(11), 1154-1159.
- Jacobsen, P. B., & Donovan, K. A. (2015). Assessment and Screening for Anxiety and Depression. In J. C. Holland, W. S. Breitbart, P. B. Jacobsen, R. M. Loscalzo, & P. N. Butow, *Psycho-Oncology, Third Edition*. o.S. Abgerufen von: <http://oxfordmedicine.com>

- Jenkins, P. L., Linington, A., Whittaker, J. A., & Path, F. R. C. (1991). A retrospective study of psychosocial morbidity in bone marrow transplant recipients. *Psychosomatics*, *32*(1), 65-71.
- Jenkins, P. L., Lester, H., Alexander, J., & Whittaker, J. (1994). A prospective study of psychosocial morbidity in adult bone marrow transplant recipients. *Psychosomatics*, *35*(4), 361-367.
- Johnston, L. J., & Horning, S. J. (2009). Non-Hodgkin's Lymphoma. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 878-896.
- Keir, S. T., Calhoun-Eagan, R. D., Swartz, J. J., Saleh, O. A., & Friedman, H. S. (2008). Screening for distress in patients with brain cancer using the NCCN's rapid screening measure. *Psycho-Oncology*, *17*(6), 621-625.
- Keller, M., Sommerfeldt, S., Fischer, C., Knight, L., Riesbeck, M., Löwe, B., ... & Lehnert, T. (2004). Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Annals of Oncology*, *15*(8), 1243-1249.
- King, M. T. (1996). The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Quality of life research*, *5*(6), 555-567.
- Kirsh, K. L., McGrew, J. H., Dugan, M., & Passik, S. D. (2004). Difficulties in screening for adjustment disorder, Part I: Use of existing screening instruments in cancer patients undergoing bone marrow transplantation. *Palliative & supportive care*, *2*(01), 23-31.
- Kolb, H-J. (2000). Transplantation von Knochenmark und Blutstammzellen. In W. Wilmanns, D. Huhn, K. Wilms, *Internistische Onkologie, Zweite Auflage*, 261-272. Stuttgart: Georg Thieme.
- Kopp, M., Holzner, B., Meraner, V., Sperner-Unterweger, B., Kemmler, G., Nguyen-Van-Tam, D. P., & Nachbaur, D. (2005). Quality of life in adult hematopoietic cell transplant patients at least 5 yr after treatment: a comparison with healthy controls. *European journal of haematology*, *74*(4), 304-308.
- Krebsinformationsdienst (2015). *ABC der Fachbegriffe und Fremdwörter in der Krebsmedizin, Fünfte Auflage*. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/kid-glossar.pdf>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2003). The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Medical care*, *41*(11), 1284-1292.
- Kusch, M., Labouvie, H., & Hein-Nau, B. (2013). *Klinische Psychoonkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Leather, H. L., & Wingard, J. R. (2009). Bacterial Infections. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 1325-1345.
- Lee, S. J., Fairclough, D., Parsons, S. K., Soiffer, R. J., Fisher, D. C., Schlossman, R. L., ... & Weeks, J. C. (2001). Recovery after stem-cell transplantation for hematologic diseases. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(1), 242-252.
- Lee, S. J., Vogelsang, G., & Flowers, M. E. (2003). Chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *9*(4), 215-233.
- Lee, S. J., Loberiza, F. R., Antin, J. H., Kirkpatrick, T., Prokop, L., Alyea, E. P., ... & Fisher, D. C. (2005). Routine screening for psychosocial distress following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, *35*(1), 77-83.

- Lee, S., Cho, B. S., Kim, S. Y., Choi, S. M., Lee, D. G., Eom, K. S., ... & Kim, D. W. (2007). Allogeneic stem cell transplantation in first complete remission enhances graft-versus-leukemia effect in adults with acute lymphoblastic leukemia: antileukemic activity of chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 13(9), 1083-1094.
- Leigh, S., Wilson, K. C., Burns, R., & Clark, R. E. (1995). Psychosocial morbidity in bone marrow transplant recipients: a prospective study. *Bone marrow transplantation*, 16(5), 635-640.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2013). *Hodgkin Lymphom*. Verfügbar unter http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3_Hodgkin-OL-Langversion.pdf
- Lesko, L. M., Ostroff, J. S., Mumma, G. H., Mashberg, D. E., & Holland, J. C. (1992). Long-term psychological adjustment of acute leukemia survivors: impact of bone marrow transplantation versus conventional chemotherapy. *Psychosomatic medicine*, 54(1), 30-47.
- Levin, T. T., Li, Y., Riskind, J., & Rai, K. (2007). Depression, anxiety and quality of life in a chronic lymphocytic leukemia cohort. *General hospital psychiatry*, 29(3), 251-256.
- Linden, W., Vodermaier, A., MacKenzie, R., & Greig, D. (2012). Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. *Journal of affective disorders*, 141(2), 343-351.
- Ljungman, P., Bregni, M., Brune, M., Cornelissen, J., De Witte, T., Dini, G., ... & Peters, C. (2010). Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone marrow transplantation*, 45(2), 219-234.
- Loberiza, F. R., Rizzo, J. D., Bredeson, C. N., Antin, J. H., Horowitz, M. M., Weeks, J. C., & Lee, S. J. (2002). Association of depressive syndrome and early deaths among patients after stem-cell transplantation for malignant diseases. *Journal of Clinical Oncology*, 20(8), 2118-2126.
- Löwe, B., Kroenke, K., & Gräfe, K. (2005). Detecting and monitoring depression with a two-item questionnaire (PHQ-2). *Journal of psychosomatic research*, 58(2), 163-171.
- Lowsky, R., & Messner, H. (2009). Mechanisms and Treatment of Graft Failure. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 1203-1218.
- Lynch, J., Goodhart, F., Saunders, Y., & O'Connor, S. J. (2011). Screening for psychological distress in patients with lung cancer: results of a clinical audit evaluating the use of the patient Distress Thermometer. *Supportive Care in Cancer*, 19(2), 193-202.
- Martino, R., Iacobelli, S., Brand, R., Jansen, T., van Biezen, A., Finke, J., ... & Alessandrino, E. (2006). Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 108(3), 836-846.
- McQuellon, R. P., Russell, G. B., Rambo, T. D., Craven, B. L., Radford, J., Perry, J. J., ... & Hurd, D. D. (1998). Quality of life and psychological distress of bone marrow transplant recipients: the 'time trajectory' to recovery over the first year. *Bone marrow transplantation*, 21(5), 477-486.
- Mehnert, A., Müller, D., Lehmann, C., & Koch, U. (2006). Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers: Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung

- psychosozialer Belastung bei Krebspatienten. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 54(3), 213-223.
- Mehnert, A., Braack, K., & Vehling, S. (2011). Sinnorientierte Interventionen in der Psychoonkologie. *Psychotherapeut*, 56(5), 394-399.
- Mehnert, A., Brähler, E., Faller, H., Härter, M., Keller, M., Schulz, H., ... & Koch, U (2014). Four-Week Prevalence of Mental Disorders in Patients With Cancer Across Major Tumor Entities. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 3540-3546.
- Meraner, V., Giesinger, J., Kemmler, G., Taucher, S., Hubalek, M., Weber, B., ... & Holzner, B. (2009). Development of a screening tool for the identification of psychooncological treatment need in breast cancer patients. *Psycho-Oncology*, 18(9), 974-983.
- Meyers, C. A., Weitzner, M., Byrne, K., Valentine, A., Champlin, R. E., & Przepiorka, D. (1994). Evaluation of the neurobehavioral functioning of patients before, during, and after bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 12(4), 820-826.
- Miklos, D. B. (2009). Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 897-910.
- Mitchell, A. J. (2007). Pooled results from 38 analyses of the accuracy of distress thermometer and other ultra-short methods of detecting cancer-related mood disorders. *Journal of Clinical Oncology*, 25(29), 4670-4681.
- Mitchell, A. J. (2007). Pooled results from 38 analyses of the accuracy of distress thermometer and other ultra-short methods of detecting cancer-related mood disorders. *Journal of Clinical Oncology*, 25(29), 4670-4681.
- Mitchell, A. J., Kaar, S., Coggan, C., & Herdman, J. (2008). Acceptability of common screening methods used to detect distress and related mood disorders—preferences of cancer specialists and non-specialists. *Psycho-Oncology*, 17(3), 226-236.
- Mitchell, A. J., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen, C., & Meader, N. (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The lancet oncology*, 12(2), 160-174.
- Mitchell, J. K. (2015). Screening and Assessment for Distress. In J. C. Holland, W. S. Breitbart, P. B. Jacobsen, R. M. Loscalzo, & P. N. Butow, *Psycho-Oncology, Third Edition*. o.S. Abgerufen von: <http://oxfordmedicine.com>
- Mosher, C. E., Redd, W. H., Rini, C. M., Burkhalter, J. E., & DuHamel, K. N. (2009). Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Psycho-Oncology*, 18(2), 113-127.
- Molassiotis, A., Van Den Akker, O. B., Milligan, D. W., Goldman, J. M., Boughton, B. J., Holmes, J. A., & Thomas, S. (1996). Quality of life in long-term survivors of marrow transplantation: comparison with a matched group receiving maintenance chemotherapy. *Bone marrow transplantation*, 17(2), 249-258.
- National Breast Cancer Centre and National Cancer Control Initiative (2003). *Clinical Practice Guidelines for the Psychosocial Care of Adults with Cancer*. Verfügbar unter: <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/cp90>

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2010). *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Distress Management*. Fort Washington. Verfügbar unter: <http://www.aftercancer.co/wp-content/uploads/2015/11/NCCN-Distress-management-guidelines.pdf>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2014). *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Distress Management*. Fort Washington. Verfügbar unter: <http://williams.medicine.wisc.edu/distress.pdf>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2016). *Patient and Caregiver Resources. Managing Stress and Distress*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/patients/resources/life_with_cancer/distress.aspx
- National Institute for Clinical Excellence (2004). Guidance on Cancer Services. *Improving Supportive and Palliative care for Adults with Cancer*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/csg4/resources/improving-supportive-and-palliative-care-for-adults-with-cancer-773375005>
- Osgood, E. E., Riddle, M. C., & Mathews, T. J. (1939). Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report. *Annals of Internal Medicine*, 13(2), 357-367.
- Ozawa, S., Nakaseko, C., Nishimura, M., Maruta, A., Cho, R., Ohwada, C., ... & Miyamura, K. (2007). Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program. *British journal of haematology*, 137(2), 142-151.
- Passik, S. D., Dugan, W., McDonald, M. V., Rosenfeld, B., Theobald, D. E., & Edgerton, S. (1998). Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 16(4), 1594-1600.
- Passweg, J. R., Baldomero, H., Bader, P., Bonini, C., Cesaro, S., Dreger, P., ... & Gennery, A. (2015). Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone marrow transplantation*, 50(4), 476-482.
- Pavletic, S. Z., & Vogelsang, G. B. (2009). Chronic Graft-versus-Host Disease: Clinical Manifestations and Therapy. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 1304-1324.
- Pfeiffer, K., Wallwiener, D., Garbe, C., Zipfel, S., Teufel, M., Schäffeler, N., & Grischke, E. M. (2013). Akzeptanz und Reliabilität eines elektronischen psychoonkologischen Screenings bei Patientinnen mit Brustkrebs: eine randomisiert-kontrollierte Studie. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie*, 63(9-10).
- Pidala, J., Anasetti, C., & Jim, H. (2009). Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 114(1), 7-19.
- Prieto, J. M., Saez, R., Carreras, E., Atala, J., Sierra, J., Rovira, M., ... & Gomez, E. (1996). Physical and psychosocial functioning of 117 survivors of bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*, 17(6), 1133-1142.
- Prieto, J. M., Blanch, J., Atala, J., Carreras, E., Rovira, M., Cirera, E., & Gastó, C. (2002). Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 20(7), 1907-1917.

- Prieto, J. M., Atala, J., Blanch, J., Carreras, E., Rovira, M., Cirera, E., ... & Gasto, C. (2005). Role of depression as a predictor of mortality among cancer patients after stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(25), 6063-6071.
- Prohaska, S., & Weissman, I. (2009). Biology of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 36-63.
- Qazilbash, M. H., & Giral, S. A. (2009). Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 845-859.
- Radich, J. P., & Bhatia, R. (2009). Allogeneic and Autologous Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 734-750.
- Rank, A., & Kolb, H.-J. (2015). Stammzelltransplantationen. In K. Possinger & A. C. Regierer, *Facharztwissen Hämatologie Onkologie, Dritte Auflage*, 197-216. München: Elsevier.
- Ransom, S., Jacobsen, P. B., & Booth-Jones, M. (2006). Validation of the Distress Thermometer with bone marrow transplant patients. *Psycho Oncology*, *15*(7), 604-612.
- Roth, A. J., Kornblith, A. B., Batel-Copel, L., Peabody, E., Scher, H. I., & Holland, J. C. (1998). Rapid screening for psychological distress in men with prostate carcinoma. *Cancer*, *82*(10), 1904-1908.
- Rumpold, G., Augustin, M., Zschocke, I., Strittmatter, G., & Söllner, W. (2001). Die Validität des Hornheider Fragebogens zur psychosozialen Unterstützung bei Tumorpatienten. *PPmP- Psychotherapie- Psychosomatik- Medizinische Psychologie*, *51*(01), 25-33.
- Ryan, D. A., Gallagher, P., Wright, S., & Cassidy, E. M. (2012). Sensitivity and specificity of the Distress Thermometer and a two-item depression screen (Patient Health Questionnaire-2) with a 'help' question for psychological distress and psychiatric morbidity in patients with advanced cancer. *Psycho-Oncology*, *21*(12), 1275-1284.
- Schaeffeler, N., Pfeiffer, K., Ringwald, J., Brucker, S., Wallwiener, M., Zipfel, S., & Teufel, M. (2015). Assessing the need for psychooncological support: screening instruments in combination with patients' subjective evaluation may define psychooncological pathways. *Psycho-Oncology*, *24*(12), 1784-1791.
- Schwarz, R., & Hinz, A. (2001). Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *European Journal of Cancer*, *37*(11), 1345-1351.
- Sellick, S. M., & Edwardson, A. D. (2007). Screening new cancer patients for psychological distress using the hospital anxiety and depression scale. *Psycho-Oncology*, *16*(6), 534-542.
- Sherman, A. C., Simonton, S., Latif, U., Plante, T. G., & Anaissie, E. J. (2009). Changes in quality-of-life and psychosocial adjustment among multiple myeloma patients treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *15*(1), 12-20.
- Singal, D. P., Mickey, M. R., & Terasaki, P. I. (1969). SEROTYPING FOR HOMOTRANSPLANTATION: XXIII. Analysis of Kidney Transplants from Parental versus Sibling Donors. *Transplantation*, *7*(4), 246-258.

- Socié, G., Stone, J. V., Wingard, J. R., Weisdorf, D., Henslee-Downey, P. J., Bredeson, C., ... & Kolb, H. J. (1999). Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *New England Journal of Medicine*, *341*(1), 14-21.
- Söllner, W., DeVries, A., Steixner, E., Lukas, P., Sprinzl, G., Rumpold, G., & Maislinger, S. (2001). How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling?. *British Journal of Cancer*, *84*(2), 179.
- Spitzer, R. L., Williams, J. B., Kroenke, K., Linzer, M., Verloin deGruy, F., Hahn, S. R., ... & Johnson, J. G. (1994). Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care: the PRIME-MD 1000 study. *Jama*, *272*(22), 1749-1756.
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B., & Patient Health Questionnaire Primary Care Study Group. (1999). Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Jama*, *282*(18), 1737-1744.
- Stark, D., Kiely, M., Smith, A., Velikova, G., House, A., & Selby, P. (2002). Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life. *Journal of clinical oncology*, *20*(14), 3137-3148.
- Strittmatter, G., Mawick, R., & Tilkorn, M. (2000). *Entwicklung und klinischer Einsatz von Screening-Instrumenten zur Identifikation betreuungsbedürftiger Tumorpatienten*. na.
- Strittmatter, G., Tilkorn, M., & Mawick, R. (2002). How to identify patients in need of psychological intervention. In *Cancers of the Skin* (pp. 353-361). Springer Berlin Heidelberg.
- Sullivan, K. M., Weiden, P. L., Storb, R., Witherspoon, R. P., Fefer, A., Fisher, L., ... & Badger, C. (1989). Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia [published erratum appears in Blood 1989 Aug 15; 74 (3): 1180]. *Blood*, *73*(6), 1720-1728.
- Syrjala, K. L., Chapko, M. K., Vitaliano, P. P., Cummings, C., & Sullivan, K. M. (1993). Recovery after allogeneic marrow transplantation: prospective study of predictors of long-term physical and psychosocial functioning. *Bone marrow transplantation*, *11*(4), 319-327.
- Syrjala, K. L., Langer, S. L., Abrams, J. R., Storer, B., Sanders, J. E., Flowers, M. E., & Martin, P. J. (2004). Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *Jama*, *291*(19), 2335-2343.
- Taenzer, P., Bultz, B. D., Carlson, L. E., Specca, M., DeGagne, T., Olson, K., ... & Rosberger, Z. (2000). Impact of computerized quality of life screening on physician behaviour and patient satisfaction in lung cancer outpatients. *Psycho-oncology*, *9*(3), 203-213.
- Teufel, M., Schäffeler, N., & Zipfel, S. (2014). Computerbasiertes Screening in der Psychoonkologie: Behandlungspfade besser steuern. *Dtsch Arztebl International*, *13*(3), -115-.
- Thomas, E. D., Storb, R., Fefer, A., Slichter, S., Bryant, J., Buckner, C. D., ... & Lerner, K. (1972). Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. *The Lancet*, *299*(7745), 284-289.
- Thomas, E. D., Storb, R., Clift, R. A., Fefer, A., Johnson, F. L., Neiman, P. E., ... & Buckner, C. D. (1975). Bone-marrow transplantation. *New England Journal of Medicine*, *292*(17), 895-902.
- Thomas, E.D. (2009). A History of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition*, 3-7.

- Trask, P. C., Paterson, A., Riba, M., Brines, B., Griffith, K., Parker, P., ... & Ferrara, J. (2002). PSYCHOSOCIAL CONSIDERATIONS-Assessment of psychological distress in prospective bone marrow transplant patients. *Bone marrow transplantation*, 29(11), 917-926.
- Tricot, G., Vesole, D. H., Jagannath, S., Hilton, J., Munshi, N., & Barlogie, B. (1996). Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. *Blood*, 87(3), 1196-1198.
- Tschuschke, V., Hertenstein, B., Arnold, R., Bunjes, D., Denzinger, R., & Kaechele, H. (2001). Associations between coping and survival time of adult leukemia patients receiving allogeneic bone marrow transplantation: results of a prospective study. *Journal of psychosomatic research*, 50(5), 277-285.
- Tyndall, A., & Dazzi, F. (2008). Chronic GVHD as an autoimmune disease. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 21(2), 281-289.
- Velikova, G., Wright, E. P., Smith, A. B., Cull, A., Gould, A., Forman, D., ... & Selby, P. J. (1999). Automated collection of quality-of-life data: a comparison of paper and computer touch-screen questionnaires. *Journal of clinical oncology*, 17(3), 998-998.
- Vodermaier, A., Linden, W., & Siu, C. (2009). Screening for emotional distress in cancer patients: a systematic review of assessment instruments. *Journal of the National Cancer Institute*.
- Walker, J., Hansen, C. H., Martin, P., Symeonides, S., Ramessur, R., Murray, G., & Sharpe, M. (2014). Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data. *The Lancet Psychiatry*, 1(5), 343-350.
- Weis, J., Schumacher, A., Blettner, G., Determann, M., Reinert, E., Ruffer, J. U., ... & Weyland, P. (2007). Psychoonkologie. *Der Onkologe*, 13(2), 185-194.
- Weisman, A. D. (1976). Early diagnosis of vulnerability in cancer patients. *The American journal of the medical sciences*, 271(2), 187-196.
- Wettergren, L., Langius, A., Björkholm, M., & Björvell, H. (1997). Physical and psychosocial functioning in patients undergoing autologous bone marrow transplantation-a prospective study. *Bone marrow transplantation*, 20(6), 497-502.
- Whooley, M. A., Avins, A. L., Miranda, J., & Browner, W. S. Case finding instruments for depression: two questions as good as many. *Gen Intern Med* 1997; 12: 439-45. 7 World Health Organization. *Composite international diagnostic interview (CIDI)*. Geneva: WHO.
- Wolpin, S. E. T. H., Berry, D. O. N. N. A., Austin-Seymour, M. A. R. Y., Bush, N., Fann, J. R., Halpenny, B., ... & McCorkle, R. (2008). Acceptability of an electronic self report assessment program for patients with cancer. *Computers, informatics, nursing: CIN*, 26(6), 332.
- Wong, F. L., Francisco, L., Togawa, K., Bosworth, A., Gonzales, M., Hanby, C., ... & Bhatia, S. (2010). Long-term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality of life concerns. *Blood*, blood-2009.
- Zabora, J., BrintzenhofeSzoc, K., Curbow, B., Hooker, C., & Piantadosi, S. (2001). The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psycho-Oncology*, 10(1), 19-28.
- Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD). *Spenderzahlen*. Verfügbar unter: <http://www.zkrd.de/de/spenderzahlen> [16.02.2018]
- Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). (2016). *Krebsarten*. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*, 67(6), 361-370.

7. Anhang

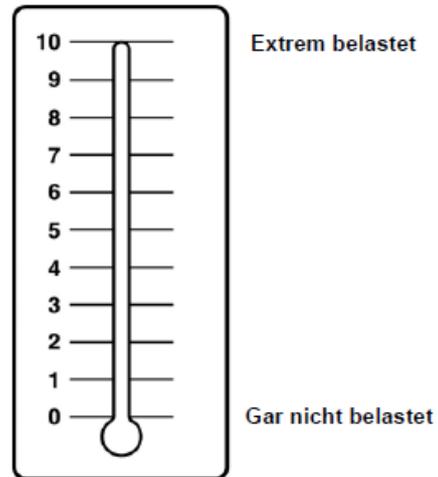
Test auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnow ^a			Shapiro Wilks		
	Statistik	df	<i>p</i>	Statistik	df	<i>p</i>
Messzeitpunkt T0						
HADS-Depression	0.120	61	< .029	0.892	61	.000
HADS-Angst	0.135	61	< .007	0.942	61	< .006
HSI	0.179	61	.000	0.933	61	< .003
Distress-Therm.	0.134	61	< .009	0.948	61	< .012
Messzeitpunkt T1						
HADS-Depression	0.117	57	< .048	0.953	57	< .028
HADS-Angst	0.112	57	< .070	0.949	57	< .019
Distress-Therm.	0.175	57	.000	0.944	57	< .010
Messzeitpunkt T2						
HADS-Depression	0.101	50	< .200	0.946	50	< .023
HADS-Angst	0.127	50	< .047	0.935	50	< .009
HSI	0.164	50	< .002	0.948	50	< .028
Distress-Therm.	0.129	50	< .037	0.968	50	< .199
Messzeitpunkt T3						
HADS-Depression	0.140	43	< .034	0.891	43	< .001
HADS-Angst	0.137	43	< .042	0.914	43	< .004
HSI	0.119	43	< .134	0.942	43	< .032
Distress-Therm.	0.175	43	< .002	0.954	43	< .086

Distress-Thermometer

Anleitung:

ERSTENS: Bitte kreisen Sie am Thermometer rechts die Zahl ein (0-10) die am besten beschreibt, wie belastet Sie sich in der letzten Woche einschließlich heute gefühlt haben.



ZWEITENS: Bitte geben Sie an, ob Sie in einem der nachfolgenden Bereiche in der letzten Woche einschließlich heute Probleme hatten. Kreuzen Sie für jeden Bereich JA oder NEIN an.

JA	NEIN		JA	NEIN	
		Praktische Probleme			Körperliche Probleme
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Wohnsituation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Schmerzen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Versicherung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Übelkeit
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Arbeit/Schule	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Erschöpfung
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Beförderung (Transport)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Schlaf
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Kinderbetreuung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Bewegung/Mobilität
		Familiäre Probleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Waschen, Ankleiden
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Im Umgang mit dem Partner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Äußeres Erscheinungsbild
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Im Umgang mit den Kindern	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Atmung
		Emotionale Probleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Entzündungen im Mundbereich
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sorgen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Essen/Ernährung
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Ängste	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verdauungsstörungen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Traurigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verstopfung
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Depression	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Durchfall
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Nervosität	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Veränderungen beim Wasser lassen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verlust des Interesses an alltäglichen Aktivitäten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Fieber
		Spirituelle/religiöse Belange	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Trockene/juckende Haut
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	In Bezug auf Gott	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Trockene/verstopfte Nase
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verlust des Glaubens	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Kribbeln in Händen/Füßen
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Angeschwollen/aufgedunsen fühlen
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Gedächtnis/Konzentration
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sexuelle Probleme

Sonstige Probleme: _____

Hornheider Screening Instrument

Interviewfragen

1. Wie fühlten Sie sich körperlich in den letzten drei Tagen?	eher gut 0	mittel 1	eher schlecht 2
2. Wie fühlten Sie sich seelisch in den letzten drei Tagen?	eher gut 0	mittel 1	eher schlecht 2
3. Gibt es etwas, was Sie unabhängig von der jetzigen Krankheit stark belastet?	ja 2	nein 0	
4. Haben Sie jemanden, mit dem Sie über Ihre Sorgen und Ängste sprechen können?	ja 0	nein 2	
5. Ist jemand in Ihrer Familie durch den Krankenhausaufenthalt besonders belastet?	ja 2	nein 0	
6. Können Sie innerlich tagsüber zur Ruhe kommen?	ja 0	nein 2	
7. Wie gut fühlen Sie sich über Krankheit und Behandlung informiert?	eher gut 0	mittel 1	eher schlecht 2

Summe:	0	1	2	3	4	5	6	7
		8	9	10	11	12	13	14

Interviewer

Station:

Gespräch geführt am:

Name des Patienten:

Diagnose:

von:

Auswertung

Patient(in) betreuungsbedürftig:

ja

nein

Interventionen

Datum

Intervention

Mitarbeiter/in

PHQ-2

	überhaupt nicht	an einzelnen Tagen	an mehr als der Hälfte der Tage	beinahe jeden Tag
a. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Role Function (EORTC)

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4

Emotional Function (EORTC)

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4

8. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Universitätsklinikum Tübingen Abteilung für Psychosomatische Medizin & Psychotherapie unter der Betreuung von Professor Dr. med. Martin Teufel durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Professor Dr. med. Martin Teufel, leitender Oberarzt der Psychosomatik.

Sämtliche Patientenbefragungen wurden von mir in Zusammenarbeit mit Janna Dornoff und Christina Kitsios durchgeführt. Ausschliesslich Gegenstand dieser Arbeit sind die Untersuchungen mittels HSI, EORTC, PHQ und DT zu den Zeitpunkten T0-T3. Die von Frau Dornoff erhobenen Daten mittels HADS dienen lediglich als Vergleich bzw. Referenz der erhobenen Depressivitätswerte mit dem PHQ. Die Zusammentragung der somatischen Daten wurde mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge, Leiter des GMP-Stammzelllabors, realisiert.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Martin Teufel danke ich für die Überlassung des Themas, die ausgezeichnete Betreuung, fachliche Unterstützung und den netten Kontakt.

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge danke ich für die Unterstützung und Vervollständigung der somatischen Patientendaten.

Janna Dornoff und Christina Kitsios danke ich für die hervorragende Zusammenarbeit bei der Datenerhebung der ID-STEP-Studie.

Mein besonderer Dank gilt auch allen Patienten, die trotz erheblicher Belastungen mit großem Engagement an den Befragungen teilgenommen haben.

Auch möchte ich mich bei der gesamten Station 92 KMT für die Unterstützung und Auskünfte bedanken.

Annapia und Julia danke für die Unterstützung und den Rückhalt in der WG.

Meinen Eltern möchte ich für ihren liebevollen Rückhalt in all der Zeit danken.

Herzlichen Dank auch an Peter Wiebelt für die Inspiration den Arztberuf zu wählen.

Iacopo danke für die kleinen Ablenkungen und die nicht immer sinnvollen, aber tatsächlich sehr lässigen Pausen.