

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

# Lebensqualität bei Melanom- Patienten unter adjuvanter Interferon- alpha 2a- Therapie

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von  
Susanne Rötzer  
aus Chur

Gutachter:           1. Priv.- Doz. Dr. med. M. Schäfer  
                          2. Prof. Dr. med. E. Stockfleth  
                          3. Prof. Dr. med. M. de Zwaan

Datum der Promotion: 21.07.2008

## Inhaltsverzeichnis:

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>vi</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>xi</b>
<b>1. Einleitung, Grundlagen und Zielsetzung</b>	<b>1</b>
1.1. Interferon- alpha: Wirkweise und klinischer Einsatz	1
1.1.1. Interferon- alpha: Ein Zytokin	1
1.2. Malignes Melanom: Grundlagen und Therapie	4
1.2.1. Epidemiologie, Risikofaktoren und Klinik	5
1.2.2. Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation	7
1.2.3. Diagnostik	7
1.2.4. Therapieoptionen beim malignen Melanom	8
1.3. Nebenwirkungen von Interferon- alpha	9
1.3.1. Somatische Nebenwirkungen von Interferon alpha	9
1.3.2. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen	10
1.4. Lebensqualität	12
1.4.1. Begriffserläuterung und aktuelle Bedeutung	12
1.4.2. Messung der Lebensqualität	13
1.4.3. Lebensqualität bei Melanompatienten	14
1.5. Fragestellung und Zielsetzung	17
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>19</b>
2.1. Studiendesign	19
2.2. Klinische Durchführung	22
2.3. Methoden der psychiatrischen Teilstudie	22
2.3.1. Karnofsky Index	24
2.3.2. Fragebogen EORTC QLQ- C30 (Version 3.0)	25
2.3.3. Fragebogen Alltagsleben (AL)	27
2.4. Statistik	29

<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
3.1.	Stichproben	31
3.1.1.	Stichprobe Gesamtkollektiv	31
3.1.2.	Stichprobe Patientenkollektiv mit vollständigem Datensatz	33
3.1.3.	Stichprobe Drop- out- Patienten vor Therapie	34
3.1.4.	Gründe für Drop- out	34
3.2.	Auswertung des Fragebogens QLQ- C30	36
3.2.1.	Ergebnisse des QLQ- C30 im Verlauf des ersten Therapiejahres	36
3.2.2.	Vergleich der Ergebnisse des EORTC QLQ- C30 nach Geschlecht	46
3.2.3.	Vergleich Ergebnisse EORTC QLQ- C30 Baseline Fragebogen: drop out vs. protokollgerecht	61
3.3.	Auswertung des Fragebogens Alltagsleben (AL)	62
3.3.1.	Ergebnisse des Fragebogens AL im ersten Therapiejahr	63
3.3.2.	Ergebnisse des Fragebogens AL nach Geschlecht	65
3.3.3.	Vergleich Ergebnisse Alltagsleben Baseline Fragebogen: drop out vs. protokollgerecht	71
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>73</b>
4.1.	Interpretation der Ergebnisse des Fragebogens QLQ- C30	73
4.1.1.	Interpretation der Ergebnisse des QLQ- C30 der Gesamtstichprobe	73
4.1.2.	Vergleich der Ergebnisse des QLQ- C30 der Gesamtpopulation mit Referenzwerten	76
4.1.3.	Interpretation der Ergebnisse des QLQ- C30 nach Geschlecht	78
4.1.4.	Vergleich der Ergebnisse des QLQ- C30 der weiblichen Population mit Referenzwerten	80
4.1.5.	Interpretation der Ergebnisse des EORTC QLQ- C30 Baseline- Fragebogens: drop out vs. protokollgerecht	83
4.2.	Interpretation der Ergebnisse des Alltagsleben Fragebogens	83
4.2.1.	Interpretation der Ergebnisse des AL der Gesamtstichprobe	83
4.2.2.	Vergleich der Ergebnisse des AL der Gesamtstichprobe mit Referenzwerten	84

4.2.3.	Interpretation der Ergebnisse des AL nach Geschlecht	86
4.2.4.	Interpretation der Ergebnisse des AL Baseline- Fragebogens: drop out vs. protokollgerecht	86
4.3.	Kritische Betrachtung des Studienaufbaus und der Methoden	87
4.4.	Präventionsmöglichkeiten psychosomatischer Nebenwirkungen	89
4.5.	Schlussfolgerungen	90
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>93</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>95</b>
<b>7.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>105</b>
<b>8.</b>	<b>Erklärung</b>	<b>107</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>109</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb.1-1:	Modell des IFN- Rezeptor- Signalweges
Abb.1-2:	Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität des malignen Melanoms in Deutschland für <i>Frauen</i>
Abb.1-3:	Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität des malignen Melanoms in Deutschland für <i>Männer</i>
Abb.1-4:	Mögliche Mechanismen IFN- $\alpha$ - bedingter Neurotoxizität
Abb.1-5:	Lebensqualität bei verschiedenen Erkrankungen und der deutschen Norm
Abb.2-1:	Zeitlicher Ablauf Datenerhebung
Abb.2-2:	Karnofsky Performance Index (N=825)
Abb.2-3:	Formel für Bildung der Rohwerte
Abb.2-4:	Formel für lineare Transformation
Abb.2-5:	Bildung Rohwerte Subskalen AL
Abb.3-1:	Häufigkeit der Teilnahme an der Studie
Abb.3-2:	Gründe für Drop- out (N = 248)
Abb.3-3:	Therapiedauer in Monaten bis Drop- out (N = 160 Patienten)
Abb.3-4:	QLQ- C30 Subskala 1 (physical functioning) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Abb.3-5:	QLQ- C30 Subskala 4 (cognitive functioning) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Abb.3-6:	QLQ- C30 Subskala 7 (fatigue) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Abb.3-7:	QLQ- C30 Subskala 8 (nausea and vomiting) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Abb.3-8:	QLQ- C30 Subskala 9 (pain) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Abb.3-9:	QLQ- C30 Subskala 10 (dyspnoea) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Abb.3-10:	QLQ- C30 Subskala 11 (insomnia) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Abb.3-11:	QLQ- C30 Subskala 12 (appetite loss) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Abb.3-12:	QLQ- C30 Subskala 14 (diarrhoea) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Abb.3-13:	Gegenüberstellung Mittelwerte QLQ- C30 Melanompatienten vor Therapie (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-14:	QLQ- C30 Subskala 1 physical functioning (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-15:	QLQ- C30 Subskala 3 emotional functioning (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-16:	QLQ- C30 Subskala 4 cognitive functioning (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-17:	QLQ- C30 Subskala 6 global health status/ quality of life (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-18:	QLQ- C30 Subskala 7 fatigue (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-19:	QLQ- C30 Subskala 8 nausea and vomiting (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-20:	QLQ- C30 Subskala 9 pain (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-21:	QLQ- C30 Subskala 10 dyspnoea (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-22:	QLQ- C30 Subskala 11 insomnia (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-23:	QLQ- C30 Subskala 12 appetite loss (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-24:	QLQ- C30 Subskala 13 constipation (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-25:	QLQ- C30 Subskala 14 diarrhoea (N ♀= 134, N ♂= 147)

## Abbildungsverzeichnis

Abb.3-26:	QLQ- C30 Subskala 15 financial difficulties (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-27:	Mittelwerte QLQ- C30 Baseline: drop out (N= 250) vs. protokollgerecht (N= 425) AL Subskala 1 (Körper) im Verlauf der IFN- α- Therapie (N = 282)
Abb.3-28:	AL Subskala 6 (medizinische Versorgung) im Verlauf der IFN- α- Therapie (N = 282)
Abb.3-29:	Gegenüberstellung Mittelwerte Frauen und Männer vor Therapiebeginn AL
Abb.3-30:	Alltagsleben Gesamtscore (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-31:	Alltagsleben Subskala 1 Körper (N ♀= 133, N ♂= 147)
Abb.3-32:	Alltagsleben Subskala 2 Psyche (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-33:	Alltagsleben Subskala 4 Sozialleben (N ♀= 134, N ♂= 147)
Abb.3-34:	Alltagsleben Subskala 6 medizinische Versorgung (N ♀= 133, N ♂= 147)
Abb.3-35:	AL- Baseline Mittelwerte drop out (N= 250) vs. protokollgerecht (N= 425)
Abb.3-36:	Altersverteilung Referenzpopulation EORTC (N= 1965)
Abb.4-1:	Gegenüberstellung Ergebnisse QLQ- C30 (vor Therapiebeginn) mit Referenz-
Abb.4-2:	werten EORTC Altersverteilung Referenzpopulation EORTC (♀N= 608)
Abb.4-3:	Gegenüberstellung Ergebnisse (Frauen vor Therapiebeginn) und Referenzwerte
Abb.4-4:	Dänische Frauen EORTC QLQ-C 30
Abb.4-5:	Vergleich Mittelwerte AL Melanompatienten vor Therapie mit

## Tabellenverzeichnis

Tab.1-1:	Klassifizierung und Eigenschaften der Interferone
Tab.1-2:	Klinisch- histologische Subtypen kutaner maligner Melanome im deutschsprachigen Raum
Tab.1-3:	T- Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom
Tab.1-4 :	Behandlungsschemata für die adjuvante IFN- $\alpha$ -Therapie beim malignen Melanom
Tab.1-5:	Somatische Nebenwirkungen IFN- $\alpha$ 2a
Tab.1-6:	Häufigkeit von psychiatrischen Nebenwirkungen
Tab.1-7:	Determinanten der Bewertung von Lebensqualität
Tab.2-1:	Liste der Therapiezentren
Tab.2-2 :	Interferon Behandlungs- Arm A (18 Monate) oder B (60 Monate)
Tab.2-3:	Standardisierte Beurteilung des Allgemeinzustandes in der Onkologie
Tab.2-4:	Subskalen und Aufschlüsselung Fragebogen EORTC QLQ- C30
Tab.2-5 :	Aufbau und Subskalen Fragebogen Alltagsleben
Tab.3-1:	Anzahl der ausgefüllten Fragebögen zu verschiedenen Zeitpunkten
Tab.3-2:	Anzahl der Patienten, die die FB im Verlauf vollständig ausgefüllt haben
Tab.3-3:	Altersverteilung vor Beginn der Therapie (N= 725)
Tab.3-4:	Altersverteilung zum Zeitpunkt vor Therapie (N= 282)
Tab.3-5:	Altersverteilung der Drop- out- Patienten zum Zeitpunkt vor Therapie (N= 250)
Tab.3-6:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 1 (physical functioning) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Tab.3-7:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 4 (cognitive functioning) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Tab.3-8:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 7 (fatigue) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Tab.3-9:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 8 (nausea and vomiting) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Tab.3-10:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 9 (pain) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Tab.3-11:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 10 (dyspnoea) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Tab.3-12:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 11 (insomnia) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Tab.3-13:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 12 (appetite loss) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Tab.3-14:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 14 (diarrhoea) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Tab.3-15:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 1 (physical functioning) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (♀N = 134 und ♂N = 147)



## Tabellenverzeichnis

Tab.3-16:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 3 (emotional functioning) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (♀N = 134 und ♂N = 147)
Tab.3-17:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 4 (cognitive functioning) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)
Tab.3-18:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 6 (quality of life/ global health status) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)
Tab.3-19:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 7(fatigue) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)
Tab.3-20:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 8 (nausea and vomiting) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)
Tab.3-21:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 9 (pain) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)
Tab.3-22:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 10 (dyspnoea) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)
Tab.3-23:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 11 (insomnia) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)
Tab.3-24:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 12 (appetite loss) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)
Tab.3-25:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 13 (constipation) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)
Tab.3-26:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 14 (diarrhoea) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)
Tab.3-27:	Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 15 (financial difficulties) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)
Tab.3-28:	Mittelwerte QLQ- C30 Baseline: drop out (N= 250) vs. protokollgerecht (N= 450)
Tab.3-29:	Mittelwerte und Standardabweichungen der AL Subskala 1 (Körper) im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (N = 282)
Tab.3-30:	Mittelwerte und Standardabweichungen der AL Subskala 6 (medizinische Versorgung) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie (N = 282)
Tab.3-31:	Mittelwerte und Standardabweichungen des AL Gesamtscores der <i>Frauen</i> (N= 134) und <i>Männer</i> (N= 147) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie
Tab.3-32:	Mittelwerte und Standardabweichungen der AL Subskala 1 (Körper) der <i>Frauen</i> (N= 134) und <i>Männer</i> (N= 147) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie
Tab.3-33:	Mittelwerte und Standardabweichung der AL Subskala 2 (Psyche) der <i>Frauen</i> (N= 134) und <i>Männer</i> (N= 147) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie
Tab.3-34:	Mittelwerte und Standardabweichung der AL Subskala 4 (Sozialleben) der <i>Frauen</i> (N = 134) und <i>Männer</i> (N = 147) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie

## Tabellenverzeichnis

Tab.3-35:	Mittelwerte und Standardabweichung der AL Subskala 6 (medizinische Versorgung) der <i>Frauen</i> (N = 134) und <i>Männer</i> (N = 147) im Verlauf der IFN- $\alpha$ - Therapie
Tab.3-36:	Mittelwerte AL Fragebogen drop out ja (N= 250) vs. drop out nein (N= 425)
Tab.4-1:	Vorgeschlagene ICD-10 Kriterien für CRF
Tab.4-2:	Gegenüberstellung Ergebnisse Melanompatienten (vor Therapiebeginn) mit Referenzwerten EORTC
Tab.4-3:	Gegenüberstellung Ergebnisse (Frauen vor Therapiebeginn) und Referenzwerte Dänische Frauen EORTC QLQ-C 30
Tab.4-4:	Vergleich Altersverteilung Gesamtstichprobe, Nierenzellkarzinom- Patienten und Studenten
Tab.4-5:	Vergleich Mittelwerte und Standardabweichungen Fragebogen Alltagsleben Gesamtstichprobe mit Referenzwerten
Tab.4-6:	Vergleich von Patientenzahlen in Lebensqualitätstudien bei Melanompatienten
Tab.4-7:	10- Jahres- Überlebensrate Melanompatienten

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AL	Alltagsleben- Fragebogen/ Subskala Alltagsleben
ALM	Akro- lentiginöses malignes Melanom
AP	Subskala appetite loss (QLQ- C30 Fragebogen)
BB	Blutbild
BDI	Becks Depressions- Inventar (Beck Depression Inventory)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CF	Subskala cognitive functioning (QLQ- C30 Fragebogen)
CO	Subskala constipation (QLQ- C30 Fragebogen)
CRF	Cancer Related Fatigue
CRP	C- reaktives Protein
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DI	Subskala diarrhoea (QLQ- C30 Fragebogen)
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DNS	Dysplastische- Nävi- Syndrom
DY	Subskala dyspnoea (QLQ- C30 Fragebogen)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EF	Subskala emotional functioning (QLQ- C30 Fragebogen)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FA	Subskala fatigue (QLQ- C30 Fragebogen)
FI	Subskala financial difficulties (QLQ- C30 Fragebogen)
FLZ M	Fragen zu Lebens- Zufriedenheits- Modulen
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale (deutsche Version)
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HPV	Humane Papilloma Viren
HRQOL	Health- Related Quality Of Life
IE	Internationale Einheit/en
IFN $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$	Interferon $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$ (alpha/ beta/ gamma)
ISGs	Interferone stimulating Genes
JAK	„Janus Family“ Kinasen
KIB	Kurzfragebogen zur Einschätzung psychiatrischer Veränderungen während einer Interferon- Behandlung (nach Schäfer)
KÖ	Subskala Körper (Alltagsleben Fragebogen)
LF	Subskala Lebensfreude (Alltagsleben Fragebogen)
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo- maligna- Melanom

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
N	Anzahl/ Fallzahl
NK- Zellen	Natürliche Killer Zellen
MHC	Major Histocompatibility Complex
MHF	Marburger Haut- Fragebogen
Mio	Million/en
MS	Multiple Sklerose
MV	Subskala medizinische Versorgung (Alltagsleben Fragebogen)
NM	Primär noduläres malignes Melanom
NV	Subskala nausea and vomiting (QLQ- C30 Fragebogen)
PA	Subskala pain (QLQ- C30 Fragebogen)
PF	Subskala physical functioning (QLQ- C30 Fragebogen)
PSY	Subskala Psyche (Alltagsleben Fragebogen)
QLQ- C30	Quality of Life Questionnaire (Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität)
QL/ QoL	Quality of Life (Lebensqualität)/ Subskala Quality of Life/ Global Health Status (QLQ- C30 Fragebogen)
RF	Subskala role functioning (QLQ- C30 Fragebogen)
RNS	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SF	Subskala social functioning (QLQ- C30 Fragebogen)
SL	Subskala insomnia (QLQ- C30 Fragebogen)
SSM	Superfiziell- spreitendes malignes Melanom
SSRI	Selektive Serotonin- Wiederaufnahme (=Reuptake)- Inhibitoren
SOZ	Subskala Sozialleben (Alltagsleben Fragebogen)
Stats	Signal Transduktoren und Aktivatoren
TNM	T= Tumor, N= Nodus (Lymphknoten), M= Metastasen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization
10-JÜR	10- Jahres- Überlebens- Rate

# 1. Einleitung, Grundlagen und Zielsetzung

Interferon- alpha nimmt im Bereich der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms eine zentrale Stellung ein, indem es zur Verbesserung des Gesamtüberlebens bzw. des rezidivfreien Überlebens führte [Kirkwood *et al.* 1996, Agarwala und Kirkwood 1998]. Die Behandlung wird jedoch durch verschiedene unerwünschte somatische und vor allem neuropsychiatrische Nebenwirkungen erschwert [van Gool *et al.* 2003a+b, Schaefer 2004, Guillot *et al.* 2004, Yang *et al.* 2004]; diese möglichen Nebenwirkungen können die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen.

Die Lebensqualitätsforschung von Krebspatienten hat in den letzten 15 Jahren enorm an Bedeutung gewonnen [Augustin *et al.* 2000, Pöllmann *et al.* 2005]. Im Rahmen der hier vorgelegten Doktorarbeit soll auf die Frage eingegangen werden, inwiefern eine adjuvante Interferon- Therapie für Melanompatienten sinnvoll ist in Bezug auf die Verbesserung des Gesamt- bzw. rezidivfreien Überlebens bei Kenntnis der möglichen Nebenwirkungen, die die Lebensqualität einschränken können.

Von Seiten des Psychiaters stellt sich weiterhin die Frage, ob und inwiefern sich Interferon- alpha- 2a im Verlauf der Therapie auf die Lebensqualität von Melanompatienten im Stadium I/II auswirkt und ob es Unterschiede in der Ausprägung zwischen den Geschlechtern gibt. Zusätzlich soll nach Möglichkeiten der präventiven und akuten Therapie der psychiatrischen Nebenwirkungen gesucht werden.

## 1.1. Interferon- alpha: Wirkweise und klinischer Einsatz

Interferone wurden 1957 erstmalig von den Virologen Isaacs und Lindenmann beschrieben. In experimentellen Versuchsreihen zur Erforschung der „viralen Interferenz“ infizierten sie Hühnerchorionallantoismembran mit dem Influenza- Virus und stellten dabei fest, dass es einen Faktor geben muss, der die Fähigkeit besitzt, Zellen vor einer nachfolgenden Infektion zu schützen. Sie nannten diesen Faktor „Interferon“ [Isaacs und Lindenmann 1957].

### 1.1.1. Interferon- alpha: Ein Zytokin

Anfangs wurden Interferone nach ihrem chemischen Verhalten in der HPLC (High Pressure Liquid Chromatography) in  $\alpha$ - (alpha),  $\beta$ - (beta) und  $\gamma$ - (gamma) Typen eingeteilt. Die heutige Klassifikation basiert auf ihren molekularen und funktionellen Eigenschaften (**Tabelle 1-1**). Zu den Typ I- Interferonen zählen Interferon-  $\alpha$  (alpha), -  $\beta$  (beta), -  $\omega$  (omega) und -  $\tau$  (tau); Interferon-  $\gamma$  (gamma) ist ein Typ II- Interferon [Pfeffer *et al.* 1998; Williams 2000; Jonasch und Haluska 2001].

**Tab. 1-1: Klassifizierung und Eigenschaften der Interferone**

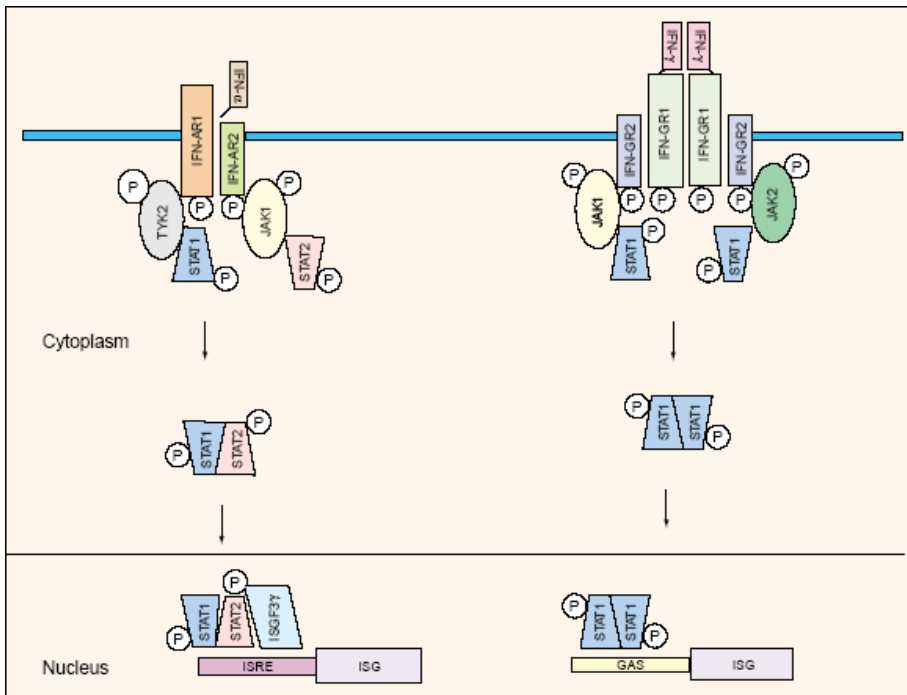
[Jonasch und Haluska 2001]

IFN Typ	IFN Kategorien	Rezeptor Typ	Prototypische Ursprungszelle	Direkte antiproliferative Effekte	MHC I Expression	MHC II Expression	NK- Zell Aktivierung
Typ I	Alpha ( $\alpha$ )	I	Leukozyt	+	+	-	+
	Beta ( $\beta$ )	I	Fibroblast	+	+	gering	+
	Omega ( $\omega$ )	I	Leukozyt	+	+	-	+
	Tao ( $\tau$ )	I	(Schaf)Trophoblast				
Typ II	Gamma ( $\gamma$ )	II	T- Zelle NK- Zelle	+	+	+	Weniger als Typ I IFN

Die verschiedenen Interferone werden von unterschiedlichen Zelltypen produziert. IFN-  $\alpha$  (Interferon-alpha) wird u. a. von Monozyten, Makrophagen, lymphoblastoiden Zellen, Fibroblasten nach Induktion durch Bakterienzellen- und Produkte, Viren (und Virushüllen), doppelsträngiger RNS (Ribonukleinsäure), Polypeptiden, Zytokinen und Glukokortikoiden synthetisiert. IFN-  $\beta$  (Interferon-beta) wird von Fibroblasten und IFN-  $\gamma$  (Interferon-gamma) von Immunzellen gebildet [Cirelli und Tying 1995; Pfeffer *et al.* 1998; Williams 2000; David 1995; David 2002].

Interferone binden an Oberflächen- Rezeptoren auf Zellen, die nach Oligomerisation eine Kaskade phosphorylierender Reaktionen auslösen, die schließlich die Transkription von IFN- stimulierenden Genen (ISGs) aktivieren [Williams 2000; Jonasch und Haluska 2001]. IFN- $\alpha$  bindet an so genannte Klasse- II- Rezeptoren. Die Übertragung läuft über den „JAK- Stat pathway“, der im Rahmen einer spezifischen Liganden- Rezeptor- Interaktion aktiviert wird [Pestka 2000, Jonasch und Haluschka 2001] (**Abbildung 1-1**). „Janus- family“ Kinasen (JAKs) und „Signal Transduktoren und Aktivatoren“ (Stats) stellen zwei verschiedene Proteinfamilien dar [Meyer *et al.* 2003; Vinkemeier *et al.* 1998]. Diese Signalproteine übertragen intrazelluläre Signale vom Interferon-Rezeptor zum Zellkern und setzen die Transkription von IFN- stimulierten Genen (ISGs) in Gang [Übersicht Haque und Williams 1998; David 1995]. Interferon- stimulierende Gene (ISGs) besitzen verschiedene zelluläre Effekte: Für IFN-  $\alpha$  konnten relevante antitumorale Effekte gezeigt werden. Dazu zählen direkte zytotoxische und zytostatische Effekte auf Tumorzellen, antiangiogenetische Effekte und eine vermehrte Expression von MHC (Major Histocompatibility Complex), tumorspezifischer Antigene und Adhäsionsmoleküle. Auch stimulierende Effekte auf T- Zellen und natürliche Killerzellen wurden beobachtet [Williams 2000; Jonasch und Haluska 2001].

**Abb. 1-1: Modell des IFN- Rezeptor- Signalweges [Jonasch und Hanuschka 2001]**



Anmerkung: **IFN-AR/ GR**= IFN- alpha/ gamma receptor; **TYK**= Tyrosine kinase; **STAT**= signal transducers and activators of transcription; **JAK**= Janus- acitvated kinase; **ISG(s)**= IFN- stimulating gene(s); **ISRE**= IFN- stimulated response element; **GAS**= IFN- gamma- activation site; **P**= phosphorylation

### 1.1.2 Klinischer Einsatz der Interferone

Interferon- alpha konnte sich insbesondere in der Behandlung viraler (z. B. Hepatitis C) und maligner Erkrankungen durchsetzen [Übersicht Cirelli und Tyring 1995]. Vor allem im Bereich der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms nimmt IFN-  $\alpha$  eine zentrale Stellung ein: Es ist die erste Substanz, die zur Verbesserung des Gesamtüberlebens [Kirkwood *et al.* 1996] bzw. des rezidivfreien Überlebens [Grob *et al.* 1998] führte. In der Behandlung der chronischen Hepatitis C führte die massive Verbesserung der langfristigen Heilungsrate von mittlerweile 50-80% je nach Virus-Genotyp zu dem derzeit sehr häufigen Einsatz von Interferon- alpha [Jaeckel *et al.* 2001, McHutchison und Fried 2003].

In der vorliegenden Studie wurde Roferon- A (Interferon- alpha 2a) angewandt. Als Indikationen für die Behandlung mit Roferon- A gelten folgende Erkrankungen [Roche 2007]:

- Haarzell-Leukämie
- Progressives, asymptomatisches Kaposi-Sarkom bei AIDS-Patienten
- Philadelphia- Chromosom- positive, chronisch- myeloische Leukämie (CML) in der chronischen Phase
- Kutanes T- Zell- Lymphom
- Chronische, histologisch nachgewiesene Hepatitis B bei Erwachsenen
- Chronische, histologisch nachgewiesene Hepatitis C bei Erwachsenen
- Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom
- Fortgeschrittenes Nierenzell- Karzinom
- Malignes Melanom des AJCC Stadiums II (Breslow- Tumordicke  $>1,5$  mm; ohne Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumorresektion krankheitsfrei sind

Der Einsatzbereich der Beta- Interferone beschränkt sich fast ausschließlich auf die Behandlung von Multipler Sklerose (M.S.). Seit über 10 Jahren ist Interferon-  $\beta$  Grundstein der Therapie von Multipler Sklerose: Durch die antiinflammatorische Wirkung von Interferon-  $\beta$  kann die Progression der Erkrankung erfolgreich verzögert werden [Satzger- Harsch 2003]. Gamma- Interferone (IFN-  $\gamma$ ) werden vor allem zur Behandlung rheumatoider und anderer immunologischer Erkrankungen eingesetzt [Übersicht Cirelli und Tyring 1995].

### 1.2. Malignes Melanom: Grundlagen und Therapie

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der vom melanozytären Zellsystem ausgeht und sich vor allem an der Haut manifestiert (nur selten sind Auge, Hirn- oder Schleimhäute betroffen). Meist ist das Melanom stark pigmentiert; in seltenen Fällen treten auch amelanotische Formen auf. Die Prognose wird durch die frühe Tendenz zur Metastasierung (bezogen auf die Tumormasse) ungünstig beeinflusst,



jedoch kommen etwa 90% aller malignen Melanome als Primärtumor ohne erkennbare Metastasierung zur ersten Diagnose. Das maligne Melanom verursacht ca. 90% der Mortalität an Hautkrebs [Garbe *et al.* 2005, ADO Leitlinien Melanom 2005].

### 1.2.1. Epidemiologie, Risikofaktoren und Klinik

Die Inzidenz des malignen Melanoms in Mitteleuropa hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen und liegt derzeit bei 10-12 pro 100 000 Mitteleuropäer pro Jahr [Garbe 1997]. Jährlich erkranken in Deutschland etwa 7700 Frauen und 6000 Männer an einem malignen Melanom der Haut, es macht somit 3% aller bösartigen Neubildungen aus und verursacht ca. 1% aller Krebstodesfälle [RKI 2006]. Bei Männern zwischen 25 und 34 Jahren ist das Melanom die vierthäufigste, bei Frauen dieser Altersgruppe ist es die zweithäufigste Krebsform [Desmond und Soong 2003; Dummer *et al.* 2002].

**Abbildungen 1-2 und 1-3** zeigen den Verlauf der altersstandardisierten Inzidenz und Mortalität des malignen Melanoms in Deutschland (für Männer und Frauen) zwischen den Jahren 1970- 2002 [RKI 2006].

Die Ätiologie des malignen Melanoms ist weitgehend unbekannt, allerdings gibt es pathogenetische Risikofaktoren. Als Risikofaktoren gelten heller Hauttyp, Vorhandensein multipler Nävi, genetische Vorbelastung (familiäre Häufung) und erhöhte UV- Belastung. Der Einfluss äußerer Faktoren wie ionisierende Strahlen und berufliche Exposition durch chemische Substanzen wird kontrovers diskutiert [RKI 2006; Garbe and Orfanos 1992].

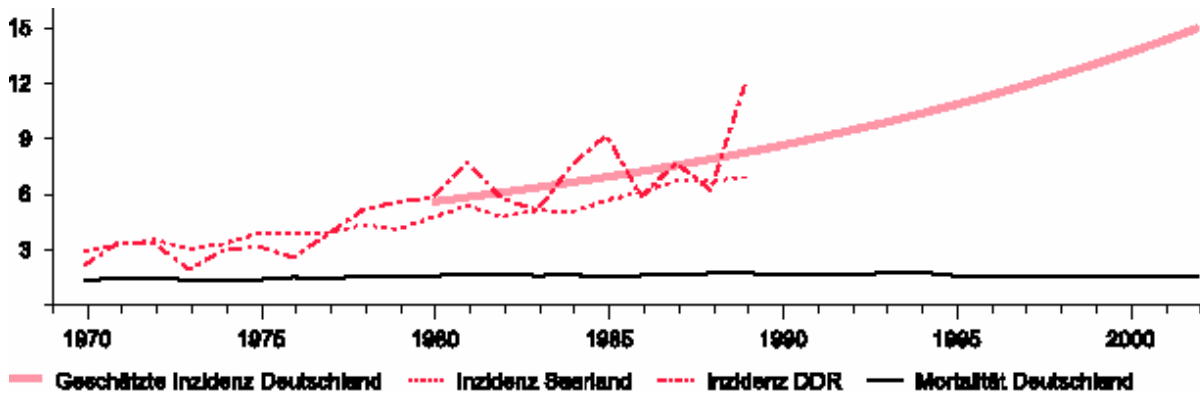
Die Haupttypen des malignen Melanoms, die prozentuale Verteilung sowie das mediane Erkrankungsalter können **Tabelle 1-2** entnommen werden.

**Tab. 1-2: Klinisch- histologische Subtypen kutaner maligner Melanome im deutschsprachigen Raum [Übersicht Garbe *et al.* 2005]**

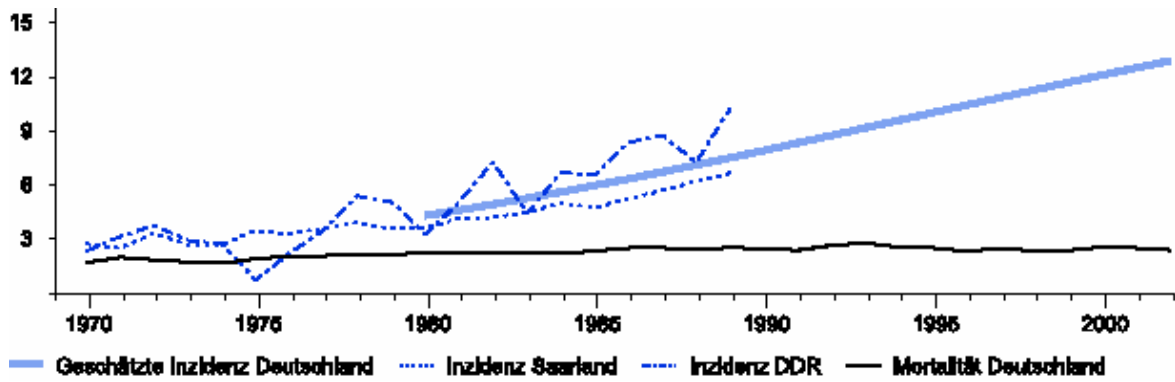
Typ	Abkürzung	Prozentualer Anteil	Medianes Alter
Superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57,4%	51 Jahre
Noduläres Melanom	NM	21,4%	56 Jahre
Lentigo- maligna- Melanom	LMM	8,8%	68 Jahre
Akral- lentiginöses Melanom	ALM	4,0%	63 Jahre
Nicht klassifizierbares Melanom	UCM	3,5%	54 Jahre
Sonstige		4,9%	54 Jahre

Anmerkung: Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983- 1995 (N= 30015 Personen)

**Abb. 1-2:** Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität des malignen Melanoms in Deutschland für *Frauen* [RKI 2006]



**Abb. 1-3:** Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität des malignen Melanoms in Deutschland für *Männer* [RKI 2006]



### 1.2.2. Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation

Das maligne Melanom wird nach Tumordicke, Invasions- Level des Primärtumors (pT) und Umfang der Metastasierung (wobei regionäre Metastasen (N) von Fernmetastasen (M) unterschieden werden) in verschiedene Stadien eingeteilt. Seit 2002 gilt die neue Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) (**Tabelle 1-3**). Die Klassifikation der AJCC verspricht eine genauere prognostische Einstufung bei allerdings höherer Komplexität [Balch *et al.* 2001].

**Tab. 1-3: T- Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom** [Balch *et al.* 2001]

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis Tx	Keine Angabe	Melanoma in situ, keine Tumorinvasion Stadium nicht bestimmbar*
T1	< = 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Level II-III b: mit Ulzeration oder Level IV oder V
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

\* Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor

### 1.2.3. Diagnostik

Zur Beurteilung melanozytärer Läsionen wird klinisch zunächst die **ABCDE**- Regel angewandt: Beurteilt werden sollen **A**symmetrie, **B**egrenzung, **C**olor (Farbe), **D**urchmesser und **E**rhabenheit. Bei Auffälligkeiten wird zur besseren Beurteilung die Auflichtmikroskopie verwendet. Sie erlaubt mit großer Sicherheit die Unterscheidung zwischen melanozytärer Tumoren bzw. Nävi und andersartiger Läsionen. Im Zweifelsfall sollte immer eine histologische Diagnosesicherung erfolgen. Bei Vorliegen multipler verdächtiger Läsionen ist eine (auch computer- gestützte) Verlaufsbeobachtung sinnvoll [Dummer *et al.* 2002].

#### 1.2.4. Therapieoptionen beim malignen Melanom

Neben den Möglichkeiten der operativen, Strahlen- und Chemotherapie soll hier besonders auf die adjuvante IFN-  $\alpha$ - Therapie eingegangen werden.

Interferon-  $\alpha$  ist die erste Substanz in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms, die zur Verbesserung des Gesamtüberlebens [Kirkwood *et al.* 1996] bzw. des rezidivfreien Überlebens [Grob *et al.* 1998] führte. Daher sollte allen Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko eine adjuvante Interferon-  $\alpha$ - Therapie angeboten werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen [Ascierto *et al.* 2006; Hancock *et al.* 2000; Hancock *et al.* 2004; Hancock *et al.* 2005; Hauschild *et al.* 1998; Hauschild und Volkenandt 1999].

Die zur Verfügung stehenden Interferone (IFN) IFN- alpha- 2a und IFN- alpha- 2b unterscheiden sich lediglich in zwei Aminosäuren und hinsichtlich ihrer Rezeptorbindung; die Wirksamkeit und Nebenwirkungen können als gleich angesehen werden [Übersicht Garbe *et al.* 2005].

Bisher wurden drei prospektiv randomisierte Studien mit niedrigdosiertem Interferon- alpha als adjuvante Therapie bei Patienten mit malignen Melanomen (Tumordicke > 1,5 mm ohne Lymphknotenmetastasen (entspricht Stadium I/II)) durchgeführt. In allen Studien wurde den Patienten 3 x 3 Mio IE IFN-  $\alpha$  pro Woche über 6 bis 18 Monate verabreicht; in allen Studien fand sich eine signifikante Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit. In der Studie mit einer Behandlungsdauer von 18 Monaten zeigte sich ein deutlicher Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens [Grob *et al.* 1998, Pehamberger *et al.* 1998, Cameron *et al.* 2001].

Aktuell wird Patienten in Stadium I/II bei fehlenden Kontraindikationen eine IFN-  $\alpha$ -Therapie mit 3 x 3 Mio IE pro Woche über 18 Monate empfohlen [Übersicht Garbe *et al.* 2005]. Aus **Tabelle 1-4** lassen sich die Behandlungsschemata (Niedrig- und Hochdosisschema) für die adjuvante IFN-  $\alpha$ -Therapie entnehmen [Übersicht Garbe *et al.* 2005].

**Tab. 1-4: Behandlungsschemata für die adjuvante IFN-  $\alpha$ - Therapie beim malignen Melanom**  
[Übersicht Garbe *et al.* 2005]

Schema	Dosis	Frequenz	Dauer	Indikation
Niedrigdosisschema	3 Mio. IU sc.	Tag 1,3 u. 5 jeder Woche	18-24 Monate	Stad II - III
Hochdosisschema - Initiierung	20 Mio IU/m <sup>2</sup> iv. als Kurzinfusion	Tag 1-5 jeder Woche	4 Wochen	Stad. III
Erhaltung	10 Mio IU/m <sup>2</sup> sc.	Tag 1,3, u. 5 jeder Woche	11 Monate	Stad III

### 1.3. Nebenwirkungen von Interferon- alpha

Es sind mögliche somatische und vor allem psychiatrische Nebenwirkungen von Interferon-  $\alpha$  bekannt geworden, die die Patienten in ihrem Alltagsleben und ihrer Lebensqualität einschränken können.

Aus Sicht des Psychiaters ist es wichtig, diese möglichen Nebenwirkungen und deren Auswirkungen auf das Leben der Patienten zu kennen, um ihnen sowohl prophylaktisch als auch akut entgegenwirken zu können.

#### 1.3.1. Somatische Nebenwirkungen von Interferon alpha

**Tab. 1-5: Somatische Nebenwirkungen IFN-  $\alpha$  2a [Roche 2007]**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths</b>
Pneumonie, Herpes simplex (selten)	Schwindel (gelegentlich)
<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>	<b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b>
Leukopenie (sehr häufig) Thrombozytopenie, Anämie (häufig) Agranulozytose, hämolytische Anämie (selten) Idiopathische thrombozytopenische Purpura (sehr selten)	Anorexie, Übelkeit, geringe Hypocalcämie (sehr häufig) Gestörter Elektrolythaushalt, Dehydratation (gelegentlich) Hyperglykämie (selten) Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie (sehr selten)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>Augenerkrankungen</b>
Autoimmunerkrankungen, akute Überempfindlichkeitsreaktionen (selten) Sarkoidose (sehr selten)	Konjunktivitis, Sehstörungen (gelegentlich) Ischämische Retinopathie (selten) Optikusneuropathie, retinaler Arterien- und Venenverschluss, Retinopathie, Netzhautblutungen, Papillenödem, Netzhautexsudat (sehr selten)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	<b>Gefäßkrankungen</b>
Hyperthyreoidismus, Hypothyreoidismus, Funktionsstörungen der Schilddrüse (selten)	Hypertonie, Hypotonie (gelegentlich) Vaskulitis (selten)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>Herzkrankungen</b>
Durchfall (sehr häufig) Übelkeit/ Erbrechen (häufig) Bauchschmerzen, Mundtrockenheit (gelegentlich) Intestinale Hypermotilität, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz, Pankreatitis (selten) Rezidiv Magenulkus, nicht bedrohliche Magen-Darmblutung (sehr selten)	Arrhythmien, einschl. AV- Block, Palpitationen (gelegentlich) Kardiorespiratorischer Stillstand, Myokardinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz, Lungenödem, Zyanose (selten)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankung</b>
Leberversagen, Hepatitis, Leberfunktionsstörung (selten)	Myalgie, Arthralgie (sehr häufig) Systemischer Lupus erythematodes, Arthritis (selten)
<b>Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebe</b>	<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>
Haarausfall, verstärktes Schwitzen (sehr häufig) Verschlechterung der Provokation von Psoriasis, Pruritus (gelegentlich) Ausschlag, trockene Haut, Nasenbluten, trockene Schleimhäute, laufende Nase (selten)	Proteinurie und erhöhte Zellzahl im Urinsediment (gelegentlich) Akutes Nierenversagen (bei vorbestehender Nierenerkrankung), Nierenfunktionsstörung (selten)
<b>Allgemeine Erkrankungen</b>	<b>Beschwerden am Verabreichungsort</b>
Grippe- ähnliche Erkrankung, Müdigkeit, Fieber, Rigor, verminderter Appetit (sehr häufig) Brustschmerzen, Ödeme (gelegentlich)	Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Nekrosen (sehr selten)

Anmerkung: sehr häufig:  $\geq 1/10$ ; häufig:  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ; gelegentlich:  $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ; selten:  $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ; sehr selten:  $< 1/10000$

Frühe Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Interferonen sind grippeartige Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Muskelschmerzen und Übelkeit als Zeichen einer gesteigerten Immunaktivierung [Schaefer *et al.* 2002a+b].

Bei somatischen Medikamenteneffekten sind besonders kutane Nebenwirkungen häufig wie Haarausfall, Exantheme und Pruritus [Guillot *et al.* 2004].

Als häufige Nebenwirkung von IFN-  $\alpha$  in der Behandlung von Hepatitis C werden Schilddrüsenerkrankungen genannt [Carella *et al.* 2004].

Eine Übersicht über die in der Fachinformation von Interferon- alpha 2a aufgeführten Nebenwirkungen im somatischen Bereich mit Angabe der Häufigkeit des Auftretens gibt **Tabelle 1-5** [Roche 2007].

### 1.3.2. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen

Mit einer Häufigkeit von 70-80% stehen bei psychiatrischen Nebenwirkungen von IFN-  $\alpha$  Müdigkeit und Antriebsstörung an erster Stelle, gefolgt von Reizbarkeit (60-85%) und Depressionen (15-60% je nach Schweregrad), wobei letztere oft im Vordergrund verschiedener Berichte stehen (**Tabelle 1-6**) [van Gool *et al.* 2003a+b, Asnis *et al.* 2003, Schaefer 2004].

**Tab. 1-6: Häufigkeit von psychiatrischen Nebenwirkungen\*** [Schaefer 2004]

<b>Depressionen:</b>	<b>Häufigkeit</b>
- leicht	50-60%
- mittel	20-40%
- schwer	15-30%
<b>Andere:</b>	<b>Häufigkeit</b>
- Suizidale Syndrome	5-6%
- Reizbarkeit	60-85%
- Schlafstörungen	45-65%
- Störung Konzentration + Gedächtnis	45-60%
- Müdigkeit und Antriebsstörung	70-80%
- Suchtdruck bei positiver Suchtanamnese	0-80%

\* unter Einbeziehung von Patienten ohne psychiatrische Vorgeschichte sowie Patienten mit psychischen Störungen und/oder Abhängigkeitserkrankungen

Suizidsyndrome wurden in ca. 5–6% der Fälle beobachtet [Schaefer und Schwaiger 2003, Janssen *et al.* 1994]. Sehr selten traten Berichte von Patienten mit Suizidversuchen unter Interferon- alpha Therapie auf, die fast ausschließlich in Verbindung mit Symptomen einer organischen Wesensveränderung wie Denkstörungen, Verwirrheitszustände und Affektverflachung bis zur Affektstarre beschrieben wurden. Im Gegensatz zu bisherigen Annahmen erscheint das Vorbestehen psychischer Störungen nicht gesichert mit einem erhöhten Risiko für Suizidversuche einherzugehen. Insgesamt selten (ca. 2-3%) werden

paranoide Syndrome geschildert [Schaefer 2004]. Nur in Einzelfällen wurde vom Auftreten von Manien berichtet [Strite *et al.* 1997]. Ein besonderes Problem in der Gruppe der ehemaligen Drogenkonsumenten stellt der unter einer IFN- $\alpha$  Therapie gelegentlich erhöhte Suchtdruck dar [Schaefer 2004].

Psychiatrische Nebenwirkungen von Interferon- alpha treten nicht streng zeitgebunden auf. Ein Auftreten in den ersten drei bis vier Therapiewochen ist selten. Zumeist zeigen sich psychische Auffälligkeiten erst nach zwei bis drei Therapiemonaten, können sich aber auch unerwartet spät nach fünf bis sechs Monaten entwickeln (hierbei besonders hirnorganische Wesensveränderungen, organische Psychosen und Delire während einer niedrig dosierten Behandlung mit IFN- $\alpha$ ) [Schaefer 2004].

Risikofaktoren für psychiatrische Nebenwirkungen unter Interferon- alpha- Therapie sind bisher kaum zuverlässig definiert. Für delirante Zustände und Konzentrations- und Gedächtnisstörungen gelten hohes Alter und hirnorganische Vorschädigungen (Mikroangiopathie oder AIDS- Enzephalopathie) als Risikofaktoren.

Für das Auftreten von schweren Depressionen werden vorbestehende Depressionen als Risikofaktor diskutiert. Interferone sind daher bei aktuellen und bekannten psychiatrischen Erkrankungen zumindest relativ kontraindiziert [Schaefer 2004].

Für die Art der Nebenwirkungen konnten bisher keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Subtypen von Interferon- alpha gefunden werden; die Wirksamkeit, Rezeptorbindung und Nebenwirkungen sind weitgehend als äquivalent anzusehen [Übersicht Garbe *et al.* 2005].

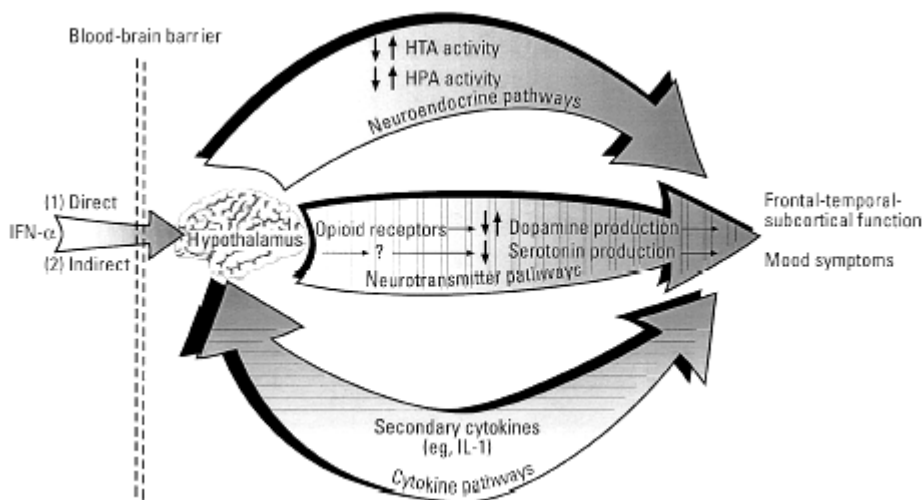
Die neurologischen Nebenwirkungen von Interferon- alpha umfassen vor allem Kopfschmerzen, Neuropathie, Benommenheit, Somnolenz, Dysgeusie, Par- oder- Hypästhesie und Tremor. Selten genannt sind Koma, zerebrovaskuläre Ereignisse, Konvulsionen und vorübergehende erektile Dysfunktion [Roche 2007].

Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen, die während einer Interferon- Therapie auftreten können, werden Interaktionen mit anderen Signalwegen, vor allem auch mit Hormonen und Wachstumsfaktoren, die an ähnliche Rezeptoren binden, diskutiert.

Die Mechanismen, die Nebenwirkungen wie Depressionen, kognitive Verlangsamung (slowing) und Erschöpfung/ Müdigkeit (fatigue) auslösen, sind auf direkte und indirekte Effekte von IFN-  $\alpha$  auf den Hypothalamus zurückzuführen. Daraus resultieren Störungen der HPA- (hypothalamic- pituitary- adrenal), HPG- (hypothalamic- pituitary- gonadal) und der HTA- (hypothalamic- thyroid- adrenal) Achsen (**Abbildung 1-4**); auch Neurotransmitterstörungen können daraus folgen [Schaefer 2004, Valentine *et al.* 1998; Kirkwood *et al.* 2002, Capuron *et al.* 2003b].

#### **Abb. 1-4: Mögliche Mechanismen IFN- $\alpha$ - bedingter Neurotoxizität**

[Valentine *et al.* 1998, Kirkwood *et al.* 2002]



Anmerkung: HTA= hypothalamic- thyroid- adrenal (axis); HPA= hypothalamic- pituitary- adrenal (axis)

### **1.4. Lebensqualität**

Die genannten möglichen Nebenwirkungen von IFN-  $\alpha$  machen deutlich, dass sie die Lebensqualität der Melanompatienten einschränken können. Im Folgenden wird die Lebensqualität zunächst definiert, Messinstrumente der Lebensqualität werden vorgestellt; anschließend soll auf die Lebensqualität von Krebs- und insbesondere Melanompatienten eingegangen werden.

#### **1.4.1. Begriffserläuterung und aktuelle Bedeutung**

Lange wurde Lebensqualität unter „objektiven“, klinisch- somatischen Faktoren bewertet. Erst in den letzten 10- 15 Jahren hat sich das Bemühen verstärkt, auch „subjektive“ Aspekte bezüglich des Verhaltens und Erlebens der Patienten standardisiert und reliabel zu erfassen, um diese zur Beurteilung von Therapieeffekten und Krankheitsverlauf heranzuziehen [Augustin *et al.* 2000, Pöllmann *et al.* 2005]. Lebensqualität wird in Alltagsleben und Forschung sehr unterschiedlich verstanden. Zunächst ist eine präzise (wissenschaftliche) Definition der Lebensqualität notwendig, um festzulegen, was genau in der Lebensqualitätsforschung gemessen werden soll [Augustin *et al.* 2000].

Die WHO (Weltgesundheitsorganisation, World Health Organization) definiert den Begriff Lebensqualität als die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben im Kontext der Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt, und bezogen auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen. Lebensqualität ist ein breites Konzept, das auf komplexe Weise vom physischen Gesundheitszustand, der psychologischen Verfassung, dem eigenen Glauben, sozialen Beziehungen und der Beziehung zur Umwelt der Patienten beeinflusst wird [WHO 2003].



In Anlehnung an Bullinger kann Lebensqualität als multimodales Konstrukt aus den Komponenten psychisches Wohlbefinden, körperliche Verfassung, soziale Beziehungen und Funktionsfähigkeit im täglichen Leben angesehen werden [Bullinger *et al.* 1993]. Nach Küchler umfasst die Lebensqualität, aus wissenschaftlicher Sicht, fünf Dimensionen: Die somatische, psychische, soziale, sozioökonomische und spirituelle Erlebnisdimension (siehe **Tabelle 1-7**) [Küchler 2001]. Unterschieden werden muss weiter eine allgemeine von einer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL, health-related quality of life); Lebensqualität bedeutet für Kranke etwas grundsätzlich Anderes als für Gesunde [Bengel *et al.* 2003]. Auch ist die Bedeutung bzw. Bewertung einzelner Aspekte von Lebensqualität individuell äußerst unterschiedlich [Küchler 2001].

**Tab. 1-7: Determinanten der Bewertung von Lebensqualität**  
[nach Küchler 2001]

Dimension	Faktoren	Beispiele
<b>1. Somatische Dimension</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- funktioneller Status</li> <li>- allgemeine körperliche Beschwerden</li> <li>- diagnosespezifische Beschwerden</li> <li>- therapiebedingte Symptome</li> <li>- Schmerz</li> <li>- geistige Leistungsfähigkeit</li> <li>- Sexualität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Karnofsky- Index</li> <li>- Leistungsknick, Müdigkeit</li> <li>- Schluckbeschwerden bei Karzinom</li> <li>- Nebenwirkungen der Medikamente</li> <li>- wichtigste erlebbare Einschränkung der LQ</li> <li>- durch Schmerztherapie ↓* möglich</li> <li>- durch Therapie ↓* möglich</li> </ul>
<b>2. Psychische Dimension</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verhaltensmuster</li> <li>- Wahrnehmungsmuster</li> <li>- emotionales Erleben</li> <li>- kognitive Fähigkeiten</li> <li>- Motivation</li> <li>- kommunikative Kompetenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anpassungsmöglichkeit („Coping“)</li> <li>- Anerkennung von Realität</li> <li>- Freude, Wut, Trauer, Depression</li> <li>- Begabung sowie Erlerntes</li> <li>- Wille zur Heilung</li> <li>- sich anderen verständlich machen</li> </ul>
<b>3. Soziale Dimension</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualität sozialer Beziehungen</li> <li>- Fähigkeit, Beziehungen herzustellen</li> <li>- erlebte Beziehungsstrukturen</li> <li>- Kontakte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zu Ehepartner, Kindern, Eltern</li> <li>- als gelerntes Beziehungsmuster</li> <li>- Arzt- Patienten- Beziehung!</li> <li>- übergreifendes Netzwerk sozialer Kontakte und Bindungen</li> </ul>
<b>4. Sozio-ökonomische Dimension</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arbeit und Leistung</li> <li>- finanzielle Situation</li> <li>- Umwelt</li> <li>- Wohnverhältnisse</li> <li>- Freizeitmöglichkeiten etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rehabilitationsfähigkeit</li> <li>- Schulden, Sorgen</li> <li>- ökologischer Lebensraum</li> <li>- Wohlbefinden in Wohnung</li> <li>- Hobbys</li> </ul>
<b>5. Spirituelle Dimension</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Religion</li> <li>- Lebenssinn</li> <li>- Werte und Normen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glaube</li> <li>- neue Definition vom Lebenssinn, Werten und Normen durch Krankheit</li> </ul>

Anmerkung: ↓ bedeutet Reduktion der beschriebenen Einschränkungen

#### 1.4.2. Messung der Lebensqualität

In der Praxis der LQ- Messung wird methodisch grundsätzlich zwischen Fremdeinschätzung (zum Beispiel durch den Arzt) und Selbsteinschätzung (durch den Patienten) unterschieden. Ein gängiges Messinstrument zur Erfassung der LQ durch Fremdeinschätzung ist der Spitzer- Index, der die Bereiche Gesundheitsstatus, tägliche Aktivität, Stimmung, Selbständigkeit und soziale Interaktion umfasst [Küchler 2001]. Auch der in **Tabelle 1-7** unter „somatische Dimension“ als Beispiel für den funktionellen Status

genannte Karnofsky- Index ist ein häufig verwendetes Messinstrument zur Fremdbeurteilung und wird häufig (zu Unrecht) mit Lebensqualität gleichgesetzt [Übersicht Röder 2004, Küchler 2001].

In dieser Untersuchung wurde bei allen Patienten zu Behandlungsbeginn der Karnofsky- Index ermittelt. In Tabelle 2-3 des Methodenteils werden der Karnofsky- Index und die WHO- Gradeinteilung zur Beurteilung des Allgemeinzustandes von onkologischen Patienten gegenübergestellt.

Gängige Fragebögen zur Messung der LQ durch Selbsteinschätzung sind der HRQOL (health- related quality of life questionnaire) zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ- C30-, der Alltagsleben (AL)-, der Nottingham Health Profile- und der SF (Short Form)- 36- Fragebogen. Aufgrund der einfachen Handhabung haben sich standardisierte Fragebögen zur Selbstbeurteilung durch den Patienten bewährt [Augustin *et al.* 2000].

Für diese Untersuchung wurden die Fragebögen „QLQ- C30“ und „Alltagsleben“ verwendet. Die EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) wurde 1962 ins Leben gerufen und gründete 1980 die Quality of Life Study Group, welche 1986 in das Forschungsprogramm zur Auswertung der Lebensqualität von Patienten während klinischer Tumorstudien eingeführt wurde. Der von der EORTC entwickelte Fragebogen „QLQ- C30“ ist der am weitesten entwickelte und auch international am meisten anerkannte Fragebogen zur Lebensqualitätserfassung von onkologischen Patienten. Mit dem Fragebogen EORTC QLQ- C30 (Version 3.0) werden in 15 Subskalen drei Hauptaspekte der Lebensqualität erfasst (siehe Methoden Tabelle 2-4): Der funktionale Status (mit physischer, emotionaler, kognitiver, sozialer und Rollen- Funktion), der globale Gesundheitszustand und die Lebensqualität sowie verschiedene Symptome (wie Ermüdung, Schlaflosigkeit, Schmerzen etc.) [Aaronson *et al.* 1993, Fayers und Bottomley 2002].

Zu den wenigen im deutschsprachigen Raum entwickelten Messinstrumenten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zählt der Fragebogen „Alltagsleben“. Er wurde 1986 von Frau Professor Bullinger entwickelt und erfasst in sechs Subskalen die Bereiche Körper, Psyche, Alltag, Sozialleben, Lebensfreude und medizinische Versorgung als Komponenten der Lebensqualität (siehe Methoden Tabelle 2-5) [Bullinger *et al.* 1993, Fliege *et al.* 2002 ].

### **1.4.3. Lebensqualität bei Melanompatienten**

Vor Erfassung möglicher Veränderungen der Lebensqualität von Melanompatienten unter IFN-  $\alpha$ - Therapie ist es wichtig, den Zustand bzw. die Lebensqualität der Melanompatienten vor der Therapie zu erforschen. Nur so kann man mögliche Einflüsse durch Interferon- alpha deuten und von ggf. vorher bestehenden Einflüssen auf die Patienten abgrenzen. Deshalb wurde in dieser Untersuchung die Lebensqualität aller Patienten vor Beginn und während der Therapie anhand der o. g. Fragebögen erfasst. Da bisher keine Daten zu den Unterschieden der Lebensqualität von Melanompatient/Innen im Vergleich der Geschlechter vor und während der Interferon- alpha- Therapie vorliegen, soll in dieser Untersuchung ein besonderes Augenmerk darauf gerichtet werden.

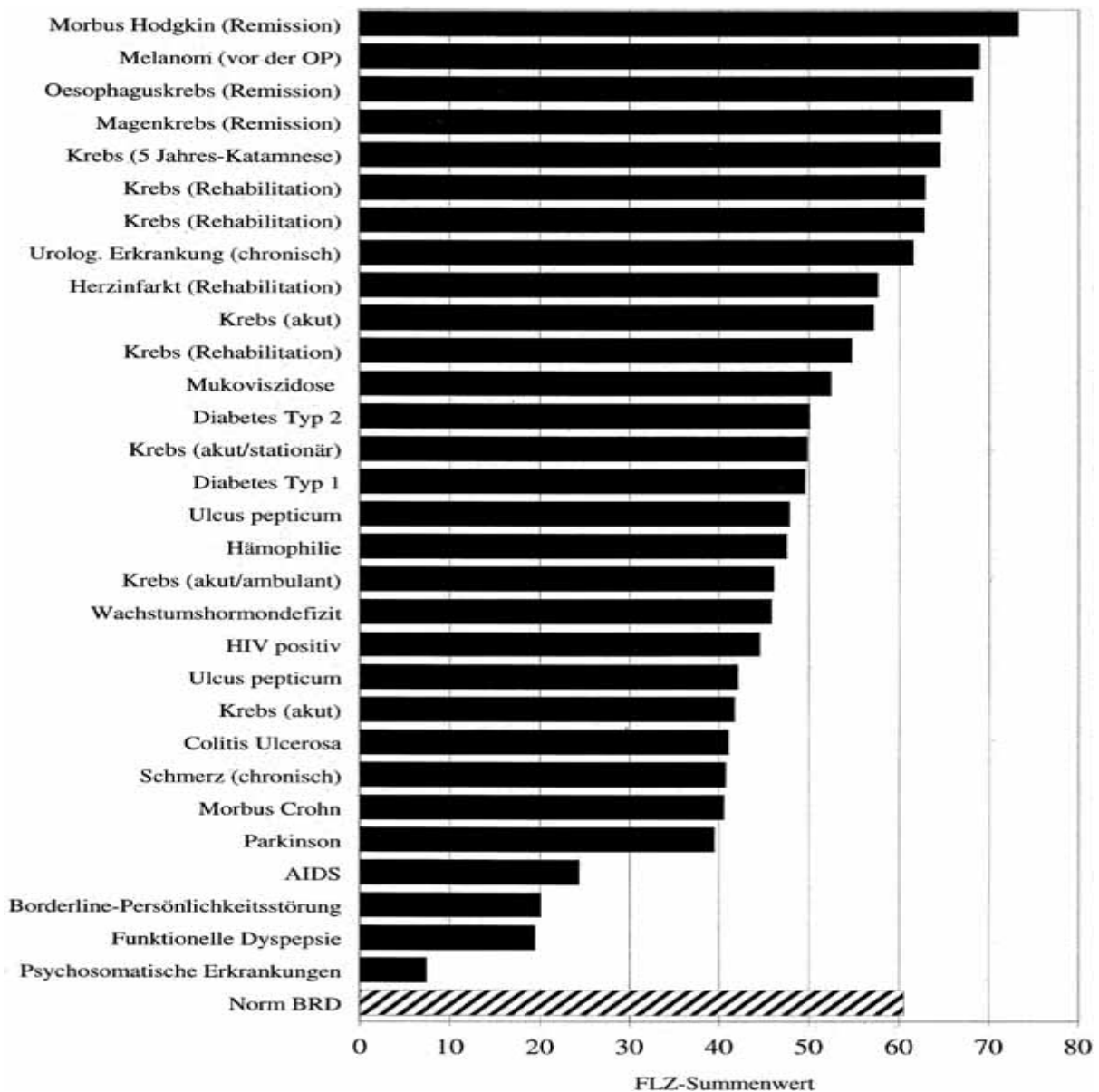
Im Bereich der Onkologie gilt es oft abzuwägen, ob starke Nebenwirkungen (zum Beispiel einer

Chemotherapie, oder wie hier einer IFN-  $\alpha$ - Therapie) und somit auch eine Beeinträchtigung der Lebensqualität in Kauf genommen werden können, um die remissionsfreie Zeit oder die Überlebenszeit zu verlängern [Augustin *et al.* 2000, Cole *et al.* 1996, Agarwala und Kirkwood 1998]. Daher ist es in dieser Untersuchung bei Kenntnis der Prognoseverbesserung durch IFN-  $\alpha$  besonders interessant, ob und wie die Lebensqualität beeinflusst wird.

Gerade bei Melanompatienten ist man durch Messung der Lebensqualität in verschiedenen Fachrichtungen der Medizin unabhängig voneinander auf ein empirisches Phänomen, das „Zufriedenheitsparadox“ aufmerksam geworden. Gemeint ist damit, dass sich objektiv negative Lebensumstände (wie z.B. eine Tumorerkrankung) in nur in relativ geringem Maße auf die subjektive Lebensqualität auswirken. **Abbildung 1-5** zeigt den Summenwert des allgemeinen Moduls der FLZ M (Questions on Life Satisfaction, Fragebogen zur LQ- Messung) als Anhaltspunkt für die subjektiv empfundene Lebensqualität einzelner Diagnosegruppen. Die besten Werte gaben Krebspatienten in Rehabilitation oder Remission an. Melanompatienten (vor OP) gaben sogar Werte an, die oberhalb von denen der Durchschnittsbevölkerung liegen. Insgesamt weist die Abbildung darauf hin, dass offensichtlich kein enger Zusammenhang zwischen der (objektiven) Schwere der Erkrankung und der Höhe der (subjektiven) LQ besteht [Henrich und Herschbach 2000; Herschbach 2002].

In dieser Untersuchung soll erforscht werden, ob sich dieses Phänomen des Zufriedenheitsparadoxes bei Melanompatienten unter IFN-  $\alpha$  Therapie ebenfalls bestätigt. Zudem soll eruiert werden, ob und inwiefern sich dann belastende und möglicherweise nebenwirkungsreiche Therapien auf dieses Phänomen auswirken.

**Abb. 1-5: Lebensqualität bei verschiedenen Erkrankungen und der deutschen Norm**  
 [Herschbach 2002]



**Anmerkung:** Der Wertebereich reicht von  $M = 7,3$  ( $SD = 33,3$ ,  $n = 2646$ ) für psychosomatisch Kranke über den Mittelbereich von  $M = 47,5$  ( $SD = 33$ ;  $n = 119$ ) für Hämophilie- oder Diabetes-Typ-1-Patienten ( $M = 49,5$ ;  $SD = 33,7$ ,  $n = 365$ ), bis hin zum Maximalwert  $M = 73,2$  ( $SD = 32,1$ ;  $n = 61$ ) für Morbus-Hodgkin- Patienten in der Remission. Der Normwert der deutschen Durchschnittsbevölkerung ist  $60,5$  ( $SD = 37,3$ ;  $n = 2534$ ).

## 1.5. Fragestellung und Zielsetzung

In dieser von der ADO (Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie) geleiteten Multicenterstudie konnte ein Patientenkollektiv von 850 Melanompatienten (im Stadium I/II) erreicht werden. Vor und in mehreren Abständen nach Beginn der Interferon-  $\alpha$ - 2a- Therapie (3, 6 und 12 Monate nach Beginn der Therapie) wurde die Lebensqualität von Melanompatienten durch die Selbstbeantwortungs- Fragebögen „QLQ- C30“ und „Alltagsleben“ erfasst. Zusätzlich wurde vor Beginn der Therapie bei allen Studienteilnehmern der Karnofsky- Index ermittelt.

Ziel dieser Untersuchung war es, die Lebensqualität und Alltagsbeeinträchtigungen vor Beginn und zu den jeweiligen Zeitpunkten während der Behandlung zu vergleichen und mögliche Einflüsse durch Interferon- alpha im Verlauf der Therapie festzuhalten. Zusätzlich sollten eventuelle Unterschiede der Lebensqualität der männlichen und weiblichen Studienteilnehmer/Innen untersucht werden.

Von Seiten des Psychiaters stellen sich folgende Fragen:

1. Wo liegen die Werte der Lebensqualität und Einschränkungen im Alltagsleben von Melanompatienten vor Beginn der Interferon- alpha- Therapie?
2. Beeinflusst IFN die Lebensqualität und das Alltagsleben der untersuchten Melanompatienten im Verlauf der Therapie?
3. Gibt es einen maximalen Symptomanstieg während der IFN- Therapie und wenn ja zu welchem Zeitpunkt?
4. Liegen Unterschiede im Vergleich der LQ und der Beeinträchtigungen des Alltagslebens zwischen den männlichen und weiblichen Studienteilnehmer/Innen vor Therapie und im Therapieverlauf vor?
5. Können Risikofaktoren für eine Beeinträchtigung der Lebensqualität und des Alltagslebens aufgedeckt werden?



## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studiendesign

Die Patientendaten wurden im Rahmen einer Multicenterstudie von der „Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie“ (ADO) unter der Leitung von Prof. Dr. med. Axel Hauschild von der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Christian- Albrechts- Universität in Kiel sowie Prof. Dr. med. Matthias Volkenandt von der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilian Universität München erfasst. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden innerhalb der Studie speziell die psychiatrischen Nebenwirkungen und deren Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, mit dem Fokus auf den Verlauf in den ersten 12 Monaten der Interferon- alpha- Therapie, untersucht. Dieser Teil der Studie steht unter der wissenschaftlichen Leitung von PD Dr. med. Martin Schäfer aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité (Campus Charité Mitte) der medizinischen Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin.

Es nahmen insgesamt 44 Zentren daran teil (**Tabelle 2-1**).

**Tab. 2-1: Liste der Therapiezentren**

Zentrum- Nummer	Stadt	Zentrum- Nummer	Stadt
1	Kiel	23	Ulm
2	Dortmund	24	Frankfurt
3	Hildesheim	25	Bochum
4	Tübingen	26	München TU
5	Regensburg	27	Erlangen
6	Berlin/ Neukölln	28	Dresden- Friedrichstadt
7	Aue	29	Recklinghausen
8	Buxtehude	30	Schwerin
9	Cottbus	31	Hagen
10	München LMU	32	UKE Hamburg
11	Dresden Uni- Klinikum	33	Chemnitz
12	Erfurt	34	Meran
13	Oldenburg	35	Zwickau
14	Homburg/ Saar	36	Dermato- onkologische Praxisklinik
15	Leipzig		Bonn
16	Heidelberg	37	Nordhausen
17	Essen	38	Graz
18	Minden	39	Praxis Krefeld Dr. Neise
19	Lübeck	40	Linz
20	Berlin/ Prenzlauer Berg	41	Ludwigshafen
21	Jena	42	Düsseldorf
22	Mannheim	43	Innsbruck
		44	Donauspital Wien

Hauptziel der Untersuchung (aus dermatologischer Sicht) war es, zu prüfen, ob eine längere adjuvante Therapie (über 18 Monate versus 60 Monate) mit Interferon- alpha 2a (Roferon A®) mit einer Dosierung von 3 x 3 Mio IE pro Woche (für beide Behandlungsarme identisch) bei Patienten mit malignem Melanom zu einer Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit führt. Als Nebenziele wurden die Verbesserung der Gesamtüberlebensrate bzw. Heilungsrate, die Erfassung von Nebenwirkungen (Toxizität) der Therapie und die Beurteilung der Lebensqualität der Patienten genannt.

Im Studienprotokoll wurden die Ein- und- Ausschlusskriterien genau ausgearbeitet und festgehalten.

#### Einschlusskriterien:

- Patienten mit histologisch gesichertem, kutanem primärem malignem Melanom mit einem maximalen vertikalen Tumordurchmesser  $\geq 1,5$  mm (Sentinel node- negativ oder Mikrometastasen im Sentinel node (Patienten, bei denen nach Entfernung des Primärtumors eine „sentinel node Biopsie“ und/ oder eine elektive Lymphknotendissektion durchgeführt wurde, können in das Protokoll eingeschlossen werden, wenn histologisch keine Hinweise auf eine Makro- Metastasierung im untersuchten Material bestanden)
- Nachweis der klinischen Tumorfreiheit, d.h. kein Hinweis auf lokoregionäre und/oder viszerale Metastasen
- Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- Therapiebeginn innerhalb 12 Wochen nach operativer Entfernung des Primärtumors
- Karnofsky- Index  $> 70\%$
- schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- bei Frauen: sicherer Konzeptionsschutz

#### Ausschlusskriterien:

- Schleimhautmelanome und okuläre Melanome
- Vorliegen von Satelliten-, Intransit-, Lymphknoten- oder Fernmetastasen (klinisch oder durch apparative Diagnostik nachgewiesen)
- Patienten, bei denen bei einer „sentinel node Biopsie“ oder elektiven Lymphknotendissektion Makrometastasen nachgewiesen wurden (Patienten mit Mikrometastasen können in das Protokoll eingeschlossen werden)
- Schwangere oder stillende Frauen
- Vorliegen einer ernsthaften Begleiterkrankung, die in keinem Zusammenhang mit der neoplastischen Erkrankung steht
- Vorliegen einer aktiven Autoimmunerkrankung



- Myokardinfarkt innerhalb des letzten Jahres, manifeste Angina pectoris, dekompensierte Herz- und/ oder Lungenerkrankung
- Vorliegen einer psychischen Erkrankung (z. B. Depression, Psychose)
- Funktionsstörung der Nieren (Kreatinin > 2- fach der oberen Norm)
- Lebererkrankung (Bilirubin und/ oder Transaminasen > 2- fach der oberen Norm)
- Leukopenie < 3.000/  $\mu$ l
- Thrombozytopenie < 100.000/  $\mu$ l
- Anämie (Hämoglobin < 10 mg/dl)
- vorangegangene Chemo- oder Interferontherapie in den letzten 6 Monaten
- bekannte Überempfindlichkeit gegen Interferon und Humanserumalbumin
- Zweitmalignome (ausgenommen epitheliale Hauttumoren, Zweitmelanome < 1,5 mm Tumordicke, Carcinoma in situ der Cervix und Tumoren mit mehr als 5 Jahren Rezidivfreiheit)
- nicht suffizient behandelte Schilddrüsendysfunktion
- nicht suffizient behandelter Diabetes mellitus

Gezielte Nachsorgeuntersuchungen (Inspektion, Palpation) werden von den jeweiligen Zentren gemäß den Nachsorgeempfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft alle 3 Monate durchgeführt. Alle 12 Monate finden die von der DDG empfohlenen apparativen Untersuchungen statt (Röntgen- Untersuchung des Thorax, Sonographie des gesamten Abdomens, ggf. Computertomographie (CT-), Magnetresonanztomographie (MRT-) oder Positronenemissionstomographie (PET-)). Es ist ein Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren vorgesehen.

Das Therapieoptimierungsprotokoll wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums der Christian- Albrechts- Universität Kiel gebilligt. Folgende Kriterien mussten dafür erfüllt werden: Die Durchführung der Behandlung wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und der für klinische Studien geltenden örtlichen Gesetze und Vorschriften sichergestellt. Vor der Behandlung und nach erfolgter Aufklärung wurde die schriftliche Patienteneinwilligung (informed consent) von jedem teilnehmenden Patienten eingeholt. Durch Identifikationscodes wurde die Anonymität der Patienten gewahrt. Für die Patienten wurde bei der AXA-Colonia- Versicherung eine Probandenversicherung abgeschlossen.

Alle Patienten gaben vor Studienbeginn nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis.

## 2.2. Klinische Durchführung

Vor Beginn der Behandlung wurden die Patienten mittels Zufallszahlentabelle randomisiert und den Behandlungs- Armen A (18 Monate) und B (60 Monate) zugeteilt. In der Zeit vom 17.02.2001 (Random- Nummer 1) bis zum 16.06.2004 (Random- Nummer 850) wurden insgesamt 850 Randomisierungs- Nummern vergeben; davon wurden Daten von insgesamt 725 Patienten erfasst, die in die Auswertung eingehen. Arm A umfasst 373 Patienten (51,4%) und Arm B 352 Patienten (48,6%) (**Tabelle 2-2**).

Die Fragebögen vor Therapiebeginn wurden den Patienten vom jeweiligen Zentrum im Rahmen der Voruntersuchungen ausgehändigt und registriert. Die weiteren Fragebögen wurden zu den jeweiligen Messzeitpunkten (mit frankiertem und adressiertem Rückumschlag) direkt an die Patienten versendet oder ausgehändigt und nach Rückgabe erfasst.

**Tab. 2-2 : Interferon Behandlungs- Arm A (18 Monate) oder B (60 Monate)**

	Häufigkeit	Prozent
Arm A	373	51,4
Arm B	352	48,6
Gesamt	725	100,0

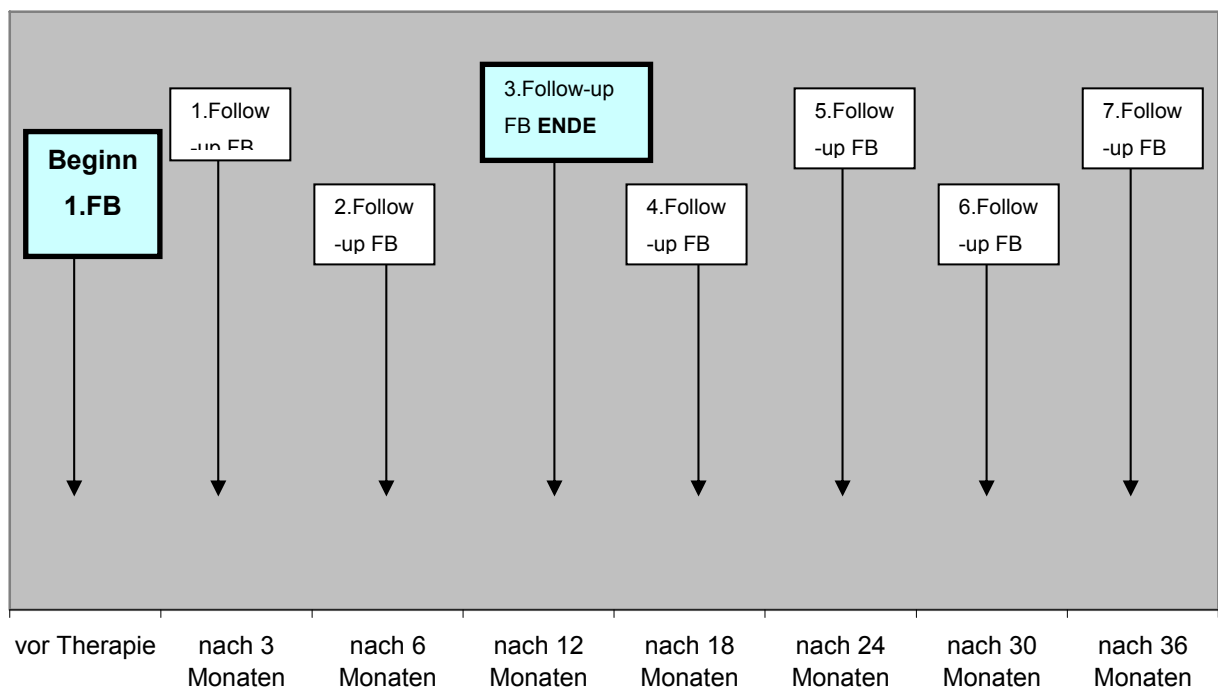
## 2.3. Methoden der psychiatrischen Teilstudie

Zur Erfassung der Daten für die Beurteilung der Lebensqualität wurden zwei Fragebögen verwendet: Der Fragebogen EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ- C30 Version 3.0 sowie der Fragebogen AL (Alltagsleben) (beide in deutscher Sprache). Beide Fragebögen wurden den Patienten vor Beginn (0), nach 3, 6, 12 (j), 18 (a), 24 (b), 30 (c) und 36 (d) Monaten der adjuvanten Interferon- alpha- Therapie zum Selbstrating vorgelegt und von den Patienten ausgefüllt (**Abbildung 2-1**). Nach Ausschluss von Kontraindikationen für die Interferon- alpha- Therapie sowie nach Prüfung der genannten Ein- und- Ausschlusskriterien der Basisstudie wurden die Patienten vor Beginn der Therapie von den jeweiligen dermatologischen Prüfärzten ausführlich über den Studieninhalt- und- Ablauf aufgeklärt. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte ebenfalls die Einschätzung des Karnofsky- Performance- Status durch den behandelnden Dermatologen. Die ersten beiden Fragebögen (QLQ- C30 und AL vor Therapie) wurden den Patienten anschließend ausgehändigt sowie erläutert und nach dem Ausfüllen in die Studienzentrale Kiel versendet, von wo aus die Koordination der Ausgaben der Follow- up- Fragebögen erfolgte. Die Ausgabe der weiteren Fragebögen fand dann in den jeweiligen dermatologischen Zentren zu den angegebenen Zeitpunkten (nach 3, 6, 12 Monaten etc.) während der Kontrolluntersuchungen statt. Alle ausgefüllten Fragebögen wurden nach deren Registrierung von Kiel aus zur Eingabe und Auswertung der Daten nach Berlin zu Herrn PD Dr. med. Martin Schaefer verschickt. Die Erfassung der Daten erfolgte über eine selbstverfasste Maske des Statistikprogramms SPSS 12.0. Dort wurden neben

den Variablen der Tests Variablen für die verschiedenen Subskalen und für die Patientendaten wie Alterskategorie, Geschlecht, Therapiearm etc. zur weiteren Auswertung eingegeben.

Im Rahmen einer weiteren medizinischen Dissertation zur Erfassung von Depression, Problemen und Beschwerden im Alltag, Impulsivität und Irritierbarkeit wurden denselben Patienten zu denselben Zeitpunkten 4 weitere Fragebögen zur Selbstbeurteilung vorgelegt: BDI (Beck Depression Inventory), CIPS SCL-90-R, Barratt Impulsiveness Scale (BIS-5) und Buss- Durkee Irritability (jeweils in deutscher Sprache).

**Abb. 2-1: Zeitlicher Ablauf der Datenerhebung**



### 2.3.1. Karnofsky Index

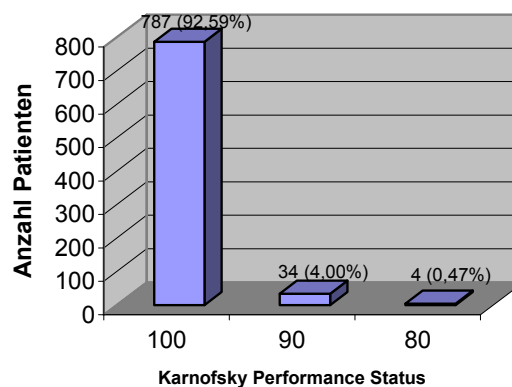
Im Rahmen der Erhebung der Patientendaten wurde von den Patienten als Teil der Basisstudie der Karnofsky Performance Status erfasst (**Tabelle 2-3**). Von insgesamt 825 Patienten (97,06% des Gesamtkollektivs) konnte vor Beginn der Interferon- alpha- Therapie der Karnofsky- Index in der Fremdbeurteilung durch die jeweils behandelnden Ärzte (Dermatologen) erfasst werden. Der überwiegende Teil der Patienten (92,59%, 787 Patienten) wurde mit einem Karnofsky- Index von 100% (entspricht normaler Aktivität ohne Symptome) bewertet. 34 Patienten (4,00%) wurden im Index mit 90% eingestuft (entspricht normaler Aktivität mit geringen Symptomen). Bei lediglich 4 Patienten (0,47%) war eine normale Aktivität nur mit Anstrengung möglich; diese wurden somit im Karnofsky- Index mit 80% eingestuft. Wie bereits erwähnt, wurde als Einschlusskriterium ein Karnofsky- Performance- Status von >70% vorgegeben, daher wurden keine Patienten mit niedrigerem Lebensqualitätsstatus als 80% eingeschlossen und beobachtet (**Abbildung 2-2**).

**Tab. 2-3: Standardisierte Beurteilung des Allgemeinzustandes in der Onkologie**

[Karnofsky et al. 1948; Oken et al. 1982]

ECOG- Gradeinteilung	Karnofsky- Index
0 normale uneingeschränkte Aktivität	100 normale Aktivität ohne Symptome 90 normale Aktivität, geringe Symptome
1 Beschwerden, kann sich zu Hause selbständig versorgen	80 normale Aktivität nur mit Anstrengung 70 nur verminderte Aktivität möglich
2 Arbeitsunfähigkeit, tagsüber < 50 % der Zeit im Bett	60 gelegentlich fremde Hilfe erforderlich 50 häufige fremde Hilfe erforderlich
3 tagsüber > 50 % der Zeit im Bett; pflegebedürftig	40 überwiegend bettlägerig 30 geschulte Pflege erforderlich
4 dauernd bettlägerig und völlig pflegebedürftig	20 schwerkrank, supportive Therapie 10 moribund
5 tot	0 tot

**Abb. 2-2: Karnofsky Performance Index (N= 825)**



### 2.3.2. Fragebogen EORTC QLQ- C30 (Version 3.0)

Der Fragebogen QLQ- C30 wurde von der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) speziell für Tumorpatienten entwickelt und umfasst 30 vom Patienten selbst zu beantwortende geschlossene Fragen. Die Fragen 1-5 können mit „ja“ (1) oder „nein“ (2) beantwortet werden, wobei hier niedrige Werte auf eine Einschränkung der physischen Funktionalität schließen lassen. Die Fragen 6-28 haben die Antwortmöglichkeiten „überhaupt nicht“ (1), „wenig“ (2), „mäßig“ (3) und „sehr“ (4). Hierbei bedeuten hohe Werte eine negative Einschränkung für den Patienten in den jeweiligen Bereichen der Lebensqualität. Die Fragen 29 und 30 beziehen sich auf den Gesundheitszustand (Frage 29) und die Lebensqualität (Frage 30) und werden beantwortet mit den Zahlenwerten 1-7: „sehr schlecht“ (1) bis „ausgezeichnet“ (7); hohe Werte deuten auf eine hohe Lebensqualität bzw. einen guten Gesundheitszustand. Alle Fragen beziehen sich darauf, in welcher gesundheitlichen Verfassung sich der Patient im Zeitraum der letzten 7 Tage befand. Der inhaltliche Aufbau des Fragebogens mit den insgesamt 15 Subskalen, die in drei Überbegriffe, nämlich funktionale Skalen, globaler Gesundheitszustand/ Lebensqualität und Symptom- Skalen zusammengefasst sind, wird durch **Tabelle 2-4** ersichtlich.

In Subskala 1 (physische Funktionalität) werden Fragen nach körperlichen Beeinträchtigungen gestellt (allgemeine körperliche Anstrengung, Spaziergänge machen, kurze Strecken außerhalb des Hauses gehen, Bettlägerigkeit, Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen, Benutzen der Toilette). Subskala 2 (Rollen- Funktionalität) erfragt Einschränkungen bei der täglichen Arbeit bzw. Beschäftigungen, Hobbys oder anderen Freizeitaktivitäten. Subskala 3 (emotionale Funktionalität) deckt psychische Symptome wie seelische Anspannung, sich Sorgen machen, Reizbarkeit und Niedergeschlagenheit ab. Die kognitive Funktionalität wird in Subskala 4 mit Fragen nach Konzentrations- und Gedächtnisschwierigkeiten getestet. Das soziale Umfeld (Subskala 5 soziale Funktionalität) wird durch Fragen nach Beeinträchtigungen durch die Erkrankung bzw. medizinische Behandlung auf das Familienleben und auf soziale Kontakte erforscht. Im Bereich „allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität“ (Subskala 6) werden genau diese beiden Punkte direkt bewertet. Für die Subskalen 1-6 gelten hohe Punktwerte als Korrelat für eine hohe Lebensqualität, niedrige Werte gehen somit mit einer Einschränkung der Lebensqualität in diesem Bereich einher.

Die Symptomskalen 7-15 (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten fragen in Einzelfragen das jeweilige Symptom ab. Hierbei gehen hohe Punktwerte mit einer hohen Einschränkung der Lebensqualität im entsprechenden Bereich einher. Bei Angabe von niedrigen Werten fühlen sich die Patienten im jeweiligen Symptombereich wenig eingeschränkt.

**Tab. 2-4: Subskalen und Aufschlüsselung Fragebogen EORTC QLQ- C30**

[nach Aaronson *et al.* 1993]

	Anzahl Fragen	Punktwerte	Fragen-Nr.
<b>Functional scales (Funktionale Skalen)</b>		*	
Physical functioning (Physische Funktionalität)	5	1-2 („nein“ - „ja“)	1-5
Role functioning (Rollen- Funktionalität)	2	1-4 („überhaupt nicht“ bis „sehr“)	6, 7
Emotional functioning (Emotionale Funktionalität)	4	1-4 („überhaupt nicht“ bis „sehr“)	21-24
Cognitive functioning (Kognitive Funktionalität)	2	1-4 („überhaupt nicht“ bis „sehr“)	20, 25
Social functioning (Soziale Funktionalität)	2	1-4 („überhaupt nicht“ bis „sehr“)	26, 27
<b>Global health status /QoL (allgemeiner Gesundheitszustand/ LQ)</b>		*	
Global health status /QoL (allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität)	2	1-7 („sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“)	29, 30
<b>Symptom scales/ items (Symptom Skala/ Punktwerte)</b>		*	
Fatigue (Erschöpfung)	3	1-4 („überhaupt nicht“ bis „sehr“)	10, 12, 18
Nausea and vomiting (Übelkeit und Erbrechen)	2	1-4 („überhaupt nicht“ bis „sehr“)	14, 15
Pain (Schmerz)	2	1-4 („überhaupt nicht“ bis „sehr“)	9, 19
Dyspnoea (Dyspnoe/ Atembeschwerden)	1	1-4 („überhaupt nicht“ bis „sehr“)	8
Insomnia (Schlaflosigkeit)	1	1-4 („überhaupt nicht“ bis „sehr“)	11
Appetite loss (Appetitverlust)	1	1-4 („überhaupt nicht“ bis „sehr“)	13
Constipation (Obstipation/ Verstopfung)	1	1-4 („überhaupt nicht“ bis „sehr“)	16
Diarrhoea (Diarrhoe/ Durchfall)	1	1-4 („überhaupt nicht“ bis „sehr“)	17
Financial difficulties (Finanzielle Schwierigkeiten)	1	1-4 („überhaupt nicht“ bis „sehr“)	28

Anmerkung: Erläuterungen der Begriffe „ja“/ „nein“, „sehr schlecht“ - „ausgezeichnet“ sowie „überhaupt nicht“ - „sehr“ s. Text S. 25

Zur Auswertung des Tests wurde das EORTC QLQ- C30 Scoring Manual verwendet [Fayers *et al.* 2001]. Alle Skalen und Einzel- Items wurden durch Bildung eines Rohwertes (raw score) und anschließende lineare Transformation (abhängig vom range, also der Differenz zwischen dem maximal und minimal möglichen Wert des Rohwertes (Bsp. Rohwerte funktionale Skalen: 1-4 (Einschränkungen bewertet mit „überhaupt nicht“ bis „sehr“) entspricht einem Range von 3)) in die funktionalen und Symptom- Skalen (functional and symptom scales/ items) sowie globaler Gesundheitsstatus/ Lebensqualität (global health status/ quality of life) umgerechnet (s. **Abbildung 2-3**)

### **Abb. 2-3: Formel für Bildung der Rohwerte**

$$\text{RawScore} = \text{RS} = \{I(1) + I(2) + \dots + I(n)\} / n$$

Aus dem oben Beschriebenen geht hervor, dass ein hoher Zahlenwert (min. 0, max. 100) in den funktionalen Skalen mit einem hohen bzw. gutem Gesundheitszustand einhergeht. Ein hoher Wert in der Skala allgemeiner Gesundheitsstatus bzw. Lebensqualität (min. 0, max. 100) korreliert mit einer hohen Lebensqualität. Jedoch bedeutet ein hoher Wert (min. 0, max. 100) in den Symptom- Skalen bzw. Einzelfragen, dass die Symptome und Probleme als hoch eingestuft werden (z.B. Schlaflosigkeit, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen etc.) (**Abbildung 2-4**).

Die psychometrischen Eigenschaften und die Validität des Tests wurden als befriedigend [Aaronson *et al.* 1993; Kaasa *et al.* 1995; Wisløff *et al.* 1996a+b] und die Test- Retest- Reliabilität als optimal [Hjermstad *et al.* 1998] befunden.

### **Abb. 2-4: Formel für lineare Transformation**

<b>Functional scales:</b>	$S = \{1 - (\text{RS} - 1) / \text{range}\} \times 100$
<b>Symptom scales /items:</b>	$S = \{(\text{RS} - 1) / \text{range}\} \times 100$
<b>Global health status/ QoL:</b>	$S = \{(\text{RS} - 1) / \text{range}\} \times 100$

#### **2.3.3. Fragebogen Alltagsleben (AL)**

Der Fragebogen Alltagsleben (AL) besteht aus 42 vom Patienten selbst zu beantwortenden geschlossenen Fragen mit den Antwortmöglichkeiten „gar nicht“ (1), „nur mit Mühe“ (2), „halbwegs“ (3), „ganz gut“ (4) und „problemlos“ (5). Die Fragen beziehen sich darauf, in welcher Verfassung sich der Patient im Zeitraum der letzten 7 Tage befand (zum Beispiel: Konnten Sie in der vergangenen Woche mit Appetit essen?). Den inhaltlichen Aufbau mit den insgesamt 6 Subskalen des Fragebogens zeigt **Tabelle 2-5**; den Patienten werden der Aufbau und somit die Subskalen beim Beantworten der Fragen jedoch nicht ersichtlich, da die Fragen der jeweiligen Subskalen nicht aufeinander folgen (außer Fragen 32-35, jedoch nur als Teil von der Subskala „Psyche“).

In der Subskala 1 „Körper“ wird nach der körperlichen Belastbarkeit, Konzentrationsfähigkeit, ungehinderter und schmerzfreier Bewegung des Körpers und der Fähigkeit zu körperlicher Anstrengung und Entspannung gefragt. Ebenfalls erfragt werden Schlaf, Appetit, Gedächtnis und Klares Denken bei Planen und Problemlösen.

Subskala 2 „Psyche“ beinhaltet Fragen nach dem Zurechtkommen mit der Erkrankung, dem Erledigen von Vorhaben und der Wichtigkeit äußeren Erscheinungsbildes. Ferner werden Vorhandensein von Interessen, Selbstakzeptanz, Durchsetzungsvermögen und Lebensgestaltung miteinbezogen, wie auch Fragen nach dem Gefühl der Selbstsicherheit und der Fähigkeit, sich selbst etwas Gutes tun zu können.

In Subskala 3 „Alltag“ wird erfragt, wie der Alltag, nämlich Beruf/ Haushalt, Freizeitgestaltung, Selbstversorgung (anziehen, baden, Toilette) und Probleme/ Konfliktlösung erledigt wird. Weiter beinhaltet die Subskala Fragen, ob die Patienten Einkäufe und Besorgungen außer Haus erledigen, sich zu Freizeitaktivitäten aufrufen, Hobbys nachgehen und ihre Verpflichtungen erfüllen können.

Subskala 4 „Sozialleben“ beschreibt das soziale Umfeld der Patienten: Pflege von Kontakten, Unterstützung in der Familie, Teilnahme am Familienleben, Wohlfühlen bei Zusammensein mit anderen und in der Familie, Unternehmungslust, sexuelle Beziehungen, Kontakt zum/r Lebensgefährten/in in Form von Gesprächen sowie Hilfe und Verständnis von Seiten des Partners/ der Partnerin.

Subskala 5 „Lebensfreude“ beschreibt die Freude am Leben, die Zukunftszuversicht und die Fähigkeit, etwas Schönes zu tun und es zu genießen.

In Subskala 6 „medizinische Versorgung“ wurde von den Patienten der Glaube an Sinn und Erfolg der Behandlung, die persönlich als gut oder schlecht empfundene medizinische Versorgung sowie die Bereitschaft der Ärzte, den Patienten Zeit für ihre Sorgen zu widmen („ein offenes Ohr für Sorgen finden“) bewertet.

Zur Auswertung wurden die Einzelwerte der Fragen der einzelnen Skalen addiert und durch die Anzahl der Fragen der jeweiligen Skala dividiert (s. **Abbildung 2-5**). Ein hoher Skalenwert reflektiert jeweils hohe Lebensqualität.

**Abb. 2-5: Bildung Rohwerte Subskalen AL**

$$\text{Rohwert} = \{I(1) + I(2) + \dots + I(n)\} / n$$

Für die Validität, Reliabilität, Sensitivität und Diskriminationsfähigkeit des Alltagsleben Fragebogens liegen zufrieden stellende bis gute Werte vor [iqpr- assessment 2007].

**Tab. 2-5 : Aufbau und Subskalen Fragebogen Alltagsleben [nach Bullinger et al.1993]**

Subskalen	Fragen	Punktwerte*	Fragennummer
Körper	9	1-5 („gar nicht“ bis „problemlos“)	1,2,5,7,10,14,21,26,28
Psyche	9	1-5 („gar nicht“ bis „problemlos“)	4,13,31,32,33,34,35,38,39
Alltag	9	1-5 („gar nicht“ bis „problemlos“)	3,8,12,16,22,24,30,36,41
Sozialleben	9	1-5 („gar nicht“ bis „problemlos“)	6,9,11,17,20,23,29,37,40
Lebensfreude	3	1-5 („gar nicht“ bis „problemlos“)	18,25,27
Medizinische Versorgung	3	1-5 („gar nicht“ bis „problemlos“)	15,19,42

*Anmerkung:* Erläuterungen der Begriffe „gar nicht“ - „problemlos“ (Einschränkungen der Lebensqualität) siehe Text S. 27



## 2.4. Statistik

Als Auswertungssystem wurde SPSS Version 12.0 verwendet. Das Signifikanzniveau lag konventionsgemäß bei  $\alpha = 0.05$ .

Zunächst erfolgte die Prüfung aller erhobenen Daten auf Normalverteilung. Da nur für das Alter normalverteilte Daten vorlagen, wurde dieses mit dem T-Test für unabhängige Stichproben zwischen Männern und Frauen auf Signifikanz geprüft. Häufigkeitsunterschiede zwischen den Gruppen wurden mit  $\chi^2$ -Tests auf Überzufälligkeit untersucht.

Für die Auswertung des Gesamtscores des Fragebogen Alltagsleben, dessen 6 Subskalen- Scores und die 15 Subskalen- Scores des Fragebogen QLQ- C30 (hier kann aufgrund der unterschiedlichen Subskalen- Mindest- bzw. Maximalwerte kein Gesamtscore gebildet werden) wurden aufgrund Nicht-Normalverteilung aller Werte ausschließlich nicht- parametrische Tests verwendet.

Die nicht- parametrischen Fragebogenscores wurden bei between- group- Vergleichen zwischen zwei Gruppen mit dem Mann- Whitney- U-Test auf Überzufälligkeit geprüft.

Within- group- Vergleiche für die Verläufe der Fragebogenscores über die Messzeitpunkte wurden mittels Friedman-Test auf Signifikanz überprüft. Bei signifikanten Unterschieden über den Messzeitraum hinweg folgten im Sinne von Einfachkontrasten Vergleiche einzelner Messzeitpunkte mit dem Ausgangswert. Diese wurden mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt. Bei multiplen Testen wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni auf  $\alpha = 0.008333$  korrigiert.

Wie aus Tabelle 3-2 des Ergebnisteils ersichtlich wird, haben zum Zeitpunkt 12 Monate nach Beginn der Therapie 282 Patienten beide Fragebögen fortlaufend ausgefüllt. Da beide genannten Tests (Friedmann und Wilcoxon) nur mit vollständigen Daten arbeiten, wurde nur bis zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapiebeginn ausgewertet, da ein Auffüllen von fehlenden Werten (last observation carried forward) die Qualität der Ergebnisse verfälschen würde.

Die Graphiken und Tabellen des Ergebnisteils wurden mit dem System SPSS 12.0 und mit dem Programm Excel erstellt. Es wird darauf hingewiesen, dass zur besseren optischen Darstellung die Ergebnisse des Alltagsleben- Fragebogen und QLQ- C30 Darbietung durch Mittelwerte (Balkendiagramme) erfolgte. Jedoch wurde bei beiden Fragebögen, wie beschrieben, jeweils mit Medianen (Grundlage der nicht- parametrischen Tests) gerechnet; es wurden zu allen relevanten Ergebnissen Tabellen (mit Word) erstellt, denen die Mittelwerte mit Standardabweichung, Mediane, Chi-Quadrate und Signifikanzen zu entnehmen sind.



## 3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Fragebögen „QLQ- C30“ und „Alltagsleben“ zur Erfassung der Lebensqualität vorgestellt.

Den Auswertungen wird eine kurze Analyse der Stichprobenstruktur des Gesamtkollektivs (725 Patienten) sowie des Kollektivs der Patienten, die bis zum Zeitpunkt 12 Monate alle Fragebögen ausgefüllt haben (282 Patienten) vorangestellt, in der auf die Verteilung von Alter und Geschlecht sowie auf aus der Studie ausgeschiedene Patienten („Drop- outs“) und deren Gründe eingegangen wird. Zusätzlich wird eine Analyse (Alters- und- Geschlechterverteilung) der Stichprobe der Drop- out-Patienten vor Beginn der Therapie dargestellt.

Wie bereits erwähnt, basieren die anschließenden Ergebnisse der Auswertungen auf dem vollständigen Datensatz (282 Patienten), es handelt sich stets um nicht- normalverteilte Werte.

### 3.1. Stichproben

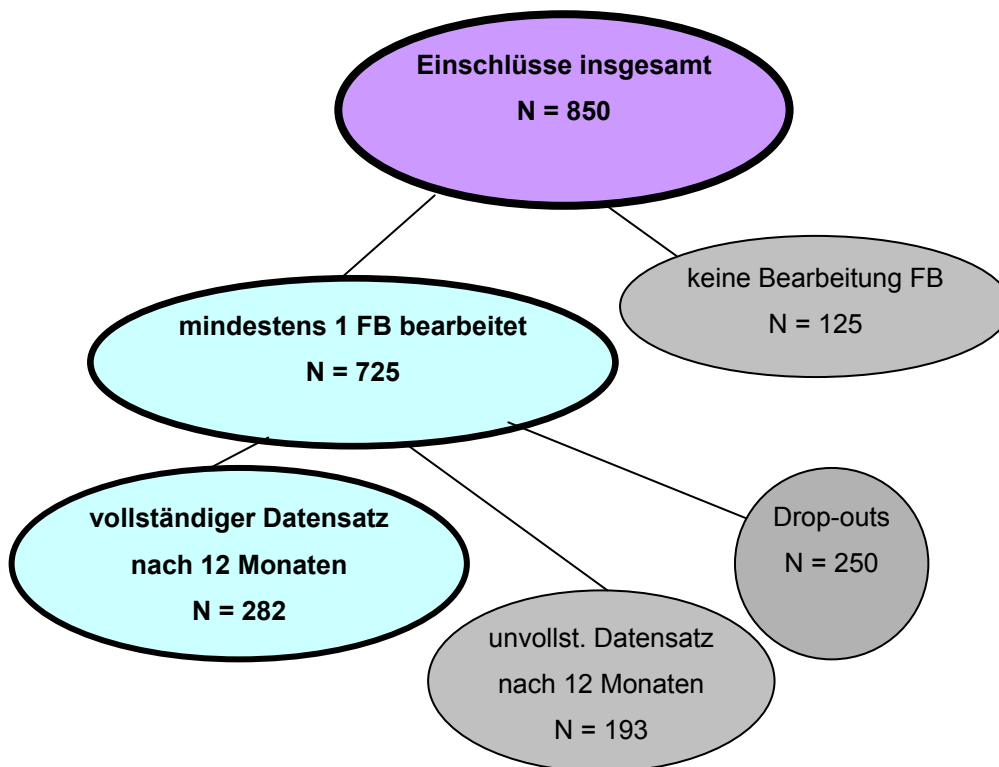
#### 3.1.1. Stichprobe Gesamtkollektiv

Es nahmen insgesamt 850 Patienten an der ADO- Multicenter- Studie an 44 Zentren teil. Von diesen 850 Patienten füllten 725 mindestens einen der in der Studie verwendeten Fragebögen (Alltagsleben (AL), EORTC QLQ- C30 (Version 3.0), BDI (Beck Depression Inventory), CIPS SCL-90-R, Barratt Impulsiveness Scale (BIS-5) und Buss- Durkee Irritability) aus und wurden somit erfasst; es füllten 662 Patienten mindestens einen der für diese Untersuchung relevanten Fragebögen „QLQ- C30“ oder „Alltagsleben“ aus. 125 Patienten haben keinen Fragebogen der 6 Fragebögen zu Beginn der Behandlung ausgefüllt und wurden somit als nicht an der Studie teilnehmend registriert. Nach 12 Monaten IFN- Therapie liegen Daten von 360 Patienten vor, die mindestens einen Fragebogen („QLQ- C30“ oder „Alltagsleben“) ausgefüllt haben; beide Fragebögen wurden fortlaufend von 282 Patienten bearbeitet.

250 Patienten (34,5%) wurden als „drop- out“ registriert, sind also entweder aus eigenem Wunsch heraus oder aufgrund von neu aufgetretenen Ausschlusskriterien (wie z. B. Progression) aus der Studie ausgeschieden. Von diesen Patienten wurden somit keine Fragebögen mehr erfasst, die in die Auswertung dieser Arbeit eingehen.

Eine Übersicht über die Aufgliederung der Studienteilnehmer sowie die Anzahl der ausgefüllten bzw. nicht ausgefüllten Fragebögen und die Drop- out Patienten lassen sich **Abbildung 3-1** entnehmen.

**Abb. 3-1:** Häufigkeit der Teilnahme an der Studie



In **Tabelle 3-1** wird ersichtlich, zu welchem Zeitpunkt wie viele relevante Fragebögen ausgefüllt wurden.

**Tab. 3-1:** Anzahl der ausgefüllten Fragebögen zu verschiedenen Zeitpunkten

Zeitpunkt	nur QLQ- C30 ausgefüllt	nur AL ausgefüllt
vor Therapie	665	662
nach 3 Monaten	521	521
nach 6 Monaten	459	457
nach 12 Monaten (j)	361	360
nach 18 Monaten (a)	80	79
nach 24 Monaten (b)*	81	82
nach 30 Monaten (c)*	21	17
nach 36 Monaten (d)*	25	25

\* Anmerkung: Patienten des Armes A (18 Monate) haben zu diesen Zeitpunkten keine Fragebögen mehr ausgefüllt!

**Tabelle 3-2** zeigt zu den entsprechenden Zeitpunkten die Anzahl der Patienten auf, die von Beginn an, also vor der IFN- Therapie, fortlaufend zu den jeweiligen Zeitpunkten die Fragebögen vollständig ausgefüllt haben.

**Tab. 3-2: Anzahl der Patienten mit im Verlauf vollständig ausgefüllten FB**

Zeitpunkt	im Verlauf alle QLQ-C30 ausgefüllt	im Verlauf alle AL ausgefüllt	<u>beide</u> Fragebögen ausgefüllt
vor Therapie	665	662	662
nach 3 Monaten	486	483	483
nach 6 Monaten	391	387	387
nach 12 Monaten (j)	285	282	282
nach 18 Monaten (a)	58	56	56
nach 24 Monaten (b)*	18	18	18
nach 30 Monaten (c)*	2	2	2
nach 36 Monaten (d)*	0	0	0

\* Anmerkung: Patienten des Armes A (18 Monate) haben zu diesen Zeitpunkten keine Fragebögen mehr ausgefüllt!

Von insgesamt 722 Patienten des Gesamtkollektivs (99,6%) konnte das Geschlecht auf Grund der Datenlage erfasst werden: Es findet sich eine Verteilung der Geschlechter von exakt 50% Frauen (361 Patientinnen) zu 50% Männern (361 Patienten). Bei 3 Personen fehlen die Angaben zum Geschlecht (0,4%).

Das Alter der Patienten wurde als Alter zum ersten Erfassungszeitpunkt (vor Beginn der Therapie) berechnet und festgelegt (siehe **Tabelle 3-3**).

**Tab. 3-3: Altersverteilung vor Beginn der Therapie (N= 725)**

Patientenkollektiv	N	Mittelwert $\pm$ SD	Median	Min/ Max
Frauen	361	50.84 $\pm$ 13.67	52.00	20/ 76
Männer	361	54.32 $\pm$ 11.87	56.00	19/ 76
Gesamtkollektiv	725	52.51 $\pm$ 12.93	54.00	19/ 76

### 3.1.2. Stichprobe Patientenkollektiv mit vollständigem Datensatz

Das Geschlecht konnte von 281 Patienten (99,6%) des Kollektivs mit vollständigem Datensatz (282 Patienten) erfasst werden. Darunter befinden sich 134 Frauen (47,7%) und 147 Männer (52,3%) (siehe **Tabelle 3-4**). Diese Stichprobe entspricht somit bezüglich Geschlecht und Alter der Gesamtstichprobe.

**Tab. 3-4: Altersverteilung zum Zeitpunkt vor Therapie (N= 282)**

Patientenkollektiv	N	Mittelwert $\pm$ SD	Median	Min/ Max
Frauen	134	49.49 $\pm$ 13.40	48.50	20/ 76
Männer	147	54.49 $\pm$ 11.29	56.00	26/ 75
Gesamtkollektiv	282	52.06 $\pm$ 12.57	53.50	20/ 76

### 3.1.3. Stichprobe Drop- out- Patienten vor Therapie

In der Stichprobe der ausgeschiedenen Patienten fand sich eine Geschlechterverteilung von 50% Frauen (125 Patientinnen) und 50% Männern (125 Patienten). Die Stichprobe unterscheidet sich somit bezüglich Geschlecht und Alter nicht signifikant von der Gesamtstichprobe (s. **Tabelle 3-5**).

**Tab. 3-5: Altersverteilung der Drop- out- Patienten zum Zeitpunkt vor Therapie (N= 250)**

Patientenkollektiv	N	Mittelwert $\pm$ SD	Median	Min/ Max
Frauen	125	52.58 $\pm$ 14.68	57.00	20/ 75
Männer	125	54.42 $\pm$ 12.78	56.00	24/ 75
Gesamtkollektiv	250	53.50 $\pm$ 13.76	56.00	20/ 75

### 3.1.4. Gründe für Drop- out

Von allen 250 als Drop- out registrierten Patienten (in Werten als 100% definiert) konnten Gründe für das vorzeitige Ausscheiden aus der Studie erfasst werden (inklusive 11 Patienten (4,4%), die als Abbruchgrund „nicht bekannt“ angeben).

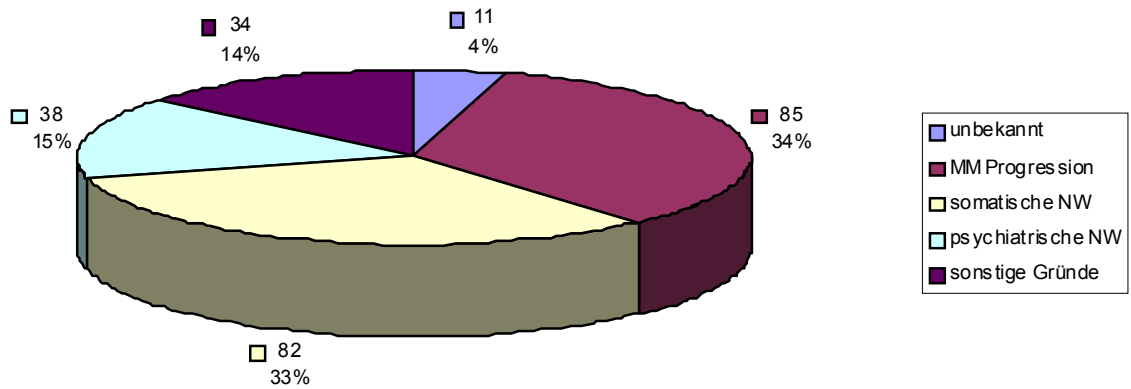
85 Patienten (34,0 %) schieden aufgrund einer Melanomprogression aus der Studie aus.

82 Patienten (32,8%) brachen wegen somatischer Nebenwirkungen vorzeitig die Therapie ab: Es wurden Grippale- Infekt- Syndrome wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost oder Müdigkeit sowie Leberwerterhöhungen und die Entstehung eines Hyperthyreoidismus genannt.

Wegen Depressionen beendeten 26 von 250 Patienten (10,4%) vorzeitig die Therapie. 12 Patienten (4,8%) gaben andere psychiatrische Nebenwirkungen wie psychotische Syndrome (2 Patienten) oder Aggressions- und- Angstzustände, paranoide wahnhafte Störungen und weitere nicht näher definierte psychische Belastungen (10 Patienten) als Grund für den vorzeitigen Therapieabbruch an.

Bei 34 Patienten (13,6%) waren andere Gründe die Ursache für den Studienausschluss: Dazu gehörten die Entstehung eines weiteren Karzinoms (Mamma- Ca, Rektum- Ca, Adeno- Ca im Sigma, Prostata- Ca), sowie andere Erkrankungen der Patienten, die mit der Entwicklung des malignen Melanoms oder der Interferon- alpha- Therapie nicht im Zusammenhang stehen (Augenverletzung, Armschmerzen, Entwicklung eines Diabetes mellitus, Herpes Zoster, Legionellenpneumonie, Myokardinfarkt, Hashimoto- Thyreoiditis, Unfalltod).

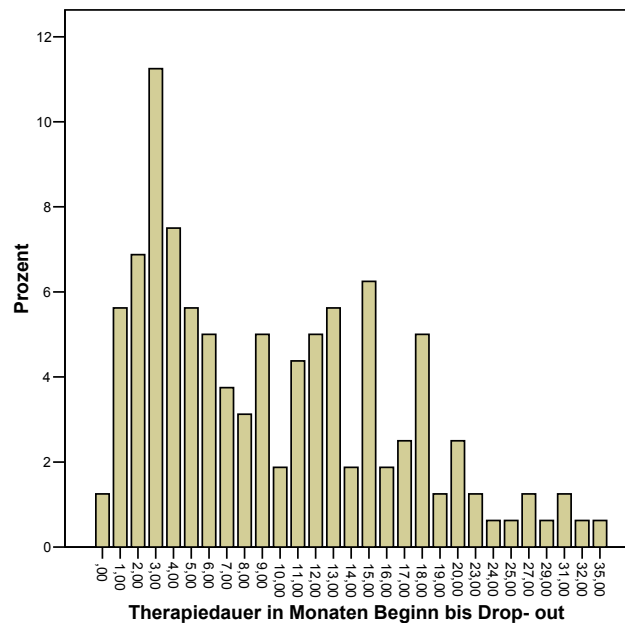
**Abb. 3-2: Gründe für Drop-out (N = 250)**



Ebenso fielen unter „sonstige Gründe“ Mangel an Compliance, der (nicht näher beschriebene) ausdrückliche Wunsch des Patienten, die Therapie vorzeitig zu beenden, Kinderwunsch bzw. eingetretene Schwangerschaft. Bei 12 Patienten fand eine Revision der Diagnose (zum Beispiel Tumordicke, Spitznävus, Stadium) vor Medikamentenausgabe statt, sodass diese nicht in die Studie eingeschlossen wurden (**Abbildung 3-2**).

Bei 160 Patienten konnte der genaue Zeitpunkt des Drop-out registriert werden. Gemessen wurde der Zeitraum in Monaten ab Beginn der Interferon- alpha- Therapie bis zum vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie (**Abbildung 3-3**).

**Abb. 3-3:** Therapiedauer in Monaten bis Drop-out (N = 160 Patienten)



### 3.2. Auswertung des Fragebogens QLQ- C30

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Fragebogens „QLQ- C30“ (15 Subskalen) der Patienten vorgestellt, die zu allen vier Zeitpunkten (vor Therapie, nach 3, 6, 12 Monaten) der ersten 12 Monate der IFN-  $\alpha$ - Therapie den Test vollständig bearbeitet haben (N= 282). Geprüft wurden Veränderungen im Gesamtverlauf der Werte über den Zeitraum des ersten Therapiejahres hinweg, sowie Veränderungen zwischen den jeweiligen Messzeitpunkten. Auf die Darstellung nicht signifikanter Ergebnisse wurde verzichtet. Im Anschluss werden die Ergebnisse der männlichen Studienteilnehmer (N= 147) und weiblichen Studienteilnehmerinnen (N= 134) vorgestellt (Gesamtverlauf und Veränderungen zwischen den vier Zeitpunkten), verglichen und auf signifikante Unterschiede zu den jeweiligen Zeitpunkten überprüft.

#### 3.2.1. Ergebnisse des QLQ- C30 im Verlauf des ersten Therapiejahres

Im Verlauf des ersten Jahres der IFN-  $\alpha$ - Therapie zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall ( $p < 0.001$ ) der Werte der Subskala 1 „physical functioning“ (**Abbildung 3-4, Tabelle 3-6**): Die Werte sanken nach 3 Monaten hochsignifikanter ( $Z = -4.511, p < 0.001$ ), um bei 6 und 12 Monaten nach Therapiebeginn auf hochsignifikanter niedrigerem Niveau gegenüber dem Ausgangswert vor der Therapie zu verbleiben (vor Therapie- 6 Monate:  $Z = -3.173, p = 0.002$ ; vor Therapie- 12 Monate:  $Z = -2.937, p = 0.003$ ).

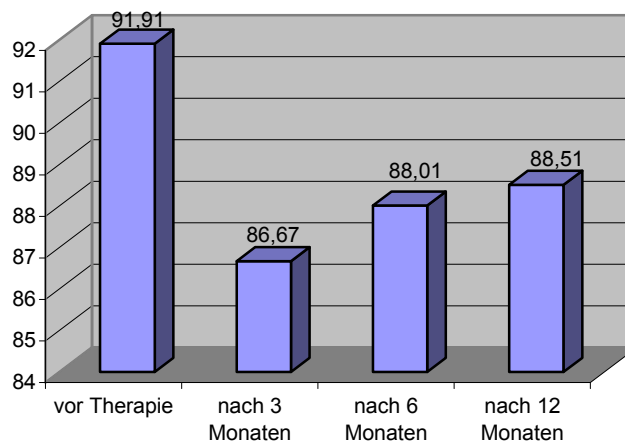


**Tab. 3-6: Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 1 (physical functioning) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ -Therapie (N = 282)**

	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	91.91 $\pm$ 17.12	100.00	20.00 / 100.00	38.618	3	< 0.001
nach 3 Monaten	86.67 $\pm$ 19.99	100.00	0.00 / 100.00			
nach 6 Monaten	88.01 $\pm$ 18.78	100.00	0.00 / 100.00			
nach 12 Monaten	88.51 $\pm$ 18.37	100.00	0.00 / 100.00			

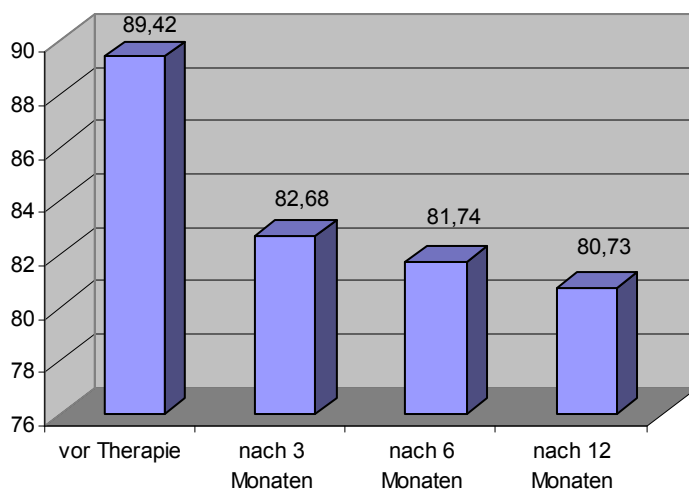
Die Werte der Subskala 2 „role functioning“ sowie die Werte der Subskala 3 „emotional functioning“ wiesen keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Werten vor Therapie und der Therapie zwischen den jeweiligen Zeitpunkten auf.

**Abb. 3-4: QLQ- C30 Subskala 1 (physical functioning) im Verlauf der FN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)**



Im Gesamtverlauf zeigten die Scores der Subskala 4 „cognitive functioning“ eine hochsignifikante Veränderung über den Zeitraum der ersten 12 Monate der Interferon- alpha- Therapie hinweg ( $p < 0.001$ ) (**Abbildung 3-5, Tabelle 3-7**): Die Werte fielen im Vergleich zum Ausgangswert nach 3 Monaten ab ( $Z = -5.322$ ,  $p < 0.001$ ), und blieben weiterhin nach 6 Monaten ( $Z = -5.645$ ,  $p < 0.001$ ) und 12 Monaten ( $Z = -6.209$ ,  $p < 0.001$ ) hochsignifikant gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt allerdings mit einer Tendenz zur weiteren Verschlechterung.

**Abb. 3-5: QLQ- C30 Subskala 4 (cognitive functioning) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)**



Der Gesamtverlauf der Werte der Subskala 5 „social functioning“ sowie der Verlauf der Subskalenwerte 6 „global health status/ quality of life“ zeigten keine signifikante Veränderung. Ebenso lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten vor.

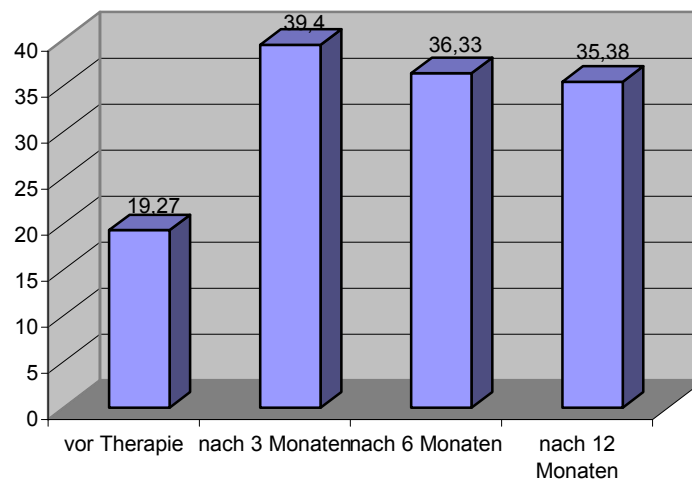
**Tab. 3-7: Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 4 (cognitive functioning) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)**

	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	89.42 $\pm$ 19.00	100.00	0.00 / 100.00	52.447	3	<0.001
nach 3 Monaten	82.68 $\pm$ 23.12	100.00	0.00 / 100.00			
nach 6 Monaten	81.74 $\pm$ 24.16	100.00	0.00 / 100.00			
nach 12 Monaten	80.73 $\pm$ 24.78	83.33	0.00 / 100.00			

Die „fatigue“- Subskala 7 zeigte einen hochsignifikanten Verlauf ( $p < 0.001$ ) über die Zeit: Die Werte vor Beginn der Therapie waren gegenüber allen anderen Zeitpunkten hochsignifikant niedriger (vor Therapie- 3 Monate:  $Z = -10.286$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- 6 Monate:  $Z = -8.775$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- 12 Monate:  $Z = -8.903$ ,  $p < 0.001$ ).

Im Vergleich zu den Werten vor Therapiebeginn blieben die Werte nach 6 und 12 Monaten signifikant erhöht, fielen jedoch im Vergleich zu den Werten nach 3 Monaten der IFN- Therapie wieder signifikant ab (nach 3 Monaten- nach 6 Monaten:  $Z = -2.745$ ,  $p = 0.006$ ; nach 3 Monaten- nach 12 Monaten:  $Z = -3.067$ ,  $p = 0.002$ ) (**Abbildung 3-6, Tabelle 3-8**). Das kann als Hinweis für eine leichte Abnahme der Müdigkeit selbst oder der subjektiven Beeinträchtigung durch Müdigkeit gewertet werden.

**Abb. 3-6: QLQ- C30 Subskala 7 (fatigue) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)**

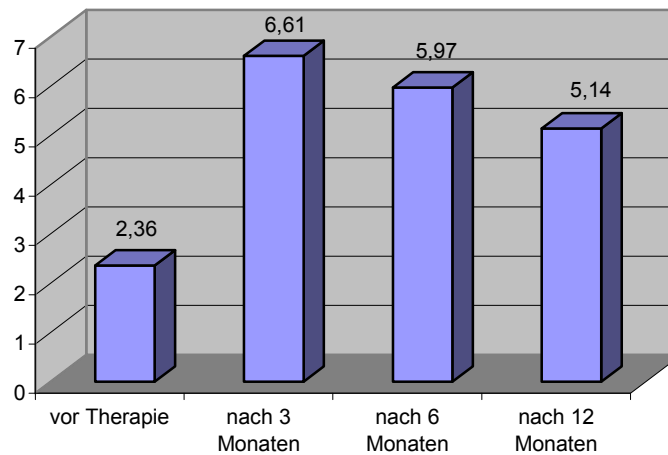


**Tab. 3-8: Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 7 (fatigue) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)**

	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	19.27 $\pm$ 22.99	11.11	0.00/ 100.00	167.544	3	< 0.001
nach 3 Monaten	39.40 $\pm$ 27.26	33.33	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	36.33 $\pm$ 27.50	33.33	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	35.38 $\pm$ 26.96	33.33	0.00/ 100.00			

Die Werte der Subskala 8 (nausea and vomiting) zeigten einen hochsignifikanten Verlauf ( $p < 0.001$ ) (**Abbildung 3-7, Tabelle 3-9**): Die Werte stiegen im Vergleich zum Ausgangswert nach 3 Monaten hochsignifikant an (vor Therapie- 3 Monate:  $Z = -5.004$ ,  $p < 0.001$ ) und blieben zu den Zeitpunkten nach 6 Monaten ( $Z = -4.443$ ,  $p < 0.001$ ) und 12 Monaten ( $Z = -3.582$ ,  $p < 0.001$ ) gegenüber dem Ausgangswert hochsignifikant erhöht, obwohl sie nach 6 und 12 Monaten Therapie kontinuierlich (jedoch nicht signifikant) abfielen.

**Abb. 3-7:** QLQ- C30 Subskala 8 (nausea and vomiting) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)

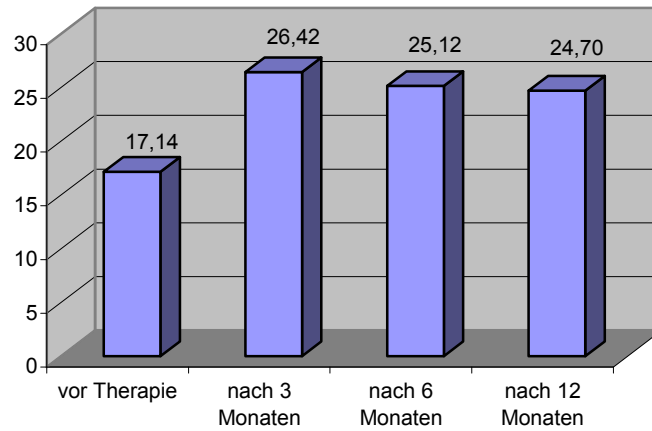


**Tab. 3-9:** Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 8 (nausea and vomiting) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)

	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	2.36 $\pm$ 09.55	0.00	0.00/ 100.00	38.298	3	< 0.001
nach 3 Monaten	6.61 $\pm$ 14.53	0.00	0.00/ 83.33			
nach 6 Monaten	5.97 $\pm$ 12.69	0.00	0.00/ 83.33			
nach 12 Monaten	5.14 $\pm$ 12.34	0.00	0.00/ 100.00			

Auch für die Subskala 9 (pain) konnte ein hochsignifikanter Anstieg der Werte im ersten Jahr der IFN-  $\alpha$  Therapie gezeigt werden ( $p < 0.001$ ). Die Werte stiegen im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapie nach 3 Monaten hochsignifikant an ( $Z = -5.548$ ,  $p < 0.001$ ), fielen nach 6 und 12 Monaten (jedoch nicht signifikant) ab, wobei sie dennoch zu beiden Zeitpunkten hochsignifikant höher als der Ausgangswert waren (vor Therapie- nach 6 Monaten:  $Z = -4.595$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 12 Monaten:  $Z = -4.820$ ,  $p < 0.001$ ) (**Abbildung 3-8, Tabelle 3-10**).

**Abb. 3-8:** QLQ- C30 Subskala 9 (pain) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)

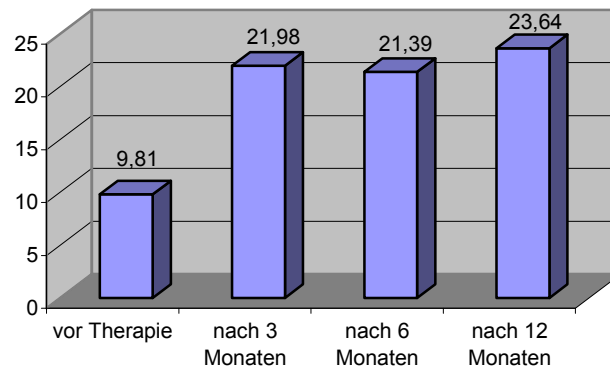


**Tab. 3-10:** Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 9 (pain) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)

	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	17.14 $\pm$ 23.98	0.00	0.00/ 100.00	38.881	3	< 0.001
nach 3 Monaten	26.42 $\pm$ 27.92	16.67	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	25.12 $\pm$ 28.27	16.67	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	24.70 $\pm$ 27.20	16.67	0.00/ 100.00			

Die Werte der Subskala 10 (dyspnoea) zeigten im Verlauf des ersten Therapiejahres einen hochsignifikanten Anstieg ( $p < 0.001$ ) (**Abbildung 3-9, Tabelle 3-11**). Die Werte lagen im Vergleich zum Ausgangswert nach 3 Monaten hochsignifikant erhöht vor (vor Therapie- 3 Monate:  $Z = -7.066$ ,  $p < 0.001$ ) und blieben zu den Zeitpunkten nach 6 Monaten ( $Z = -6.698$ ,  $p < 0.001$ ) und 12 Monaten ( $Z = -7.739$ ,  $p < 0.001$ ) gegenüber dem Ausgangswert hochsignifikant erhöht; nach 12 Monaten stiegen die Werte sogar nochmals weiter an.

**Abb. 3-9:** QLQ- C30 Subskala 10 (dyspnoea) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)

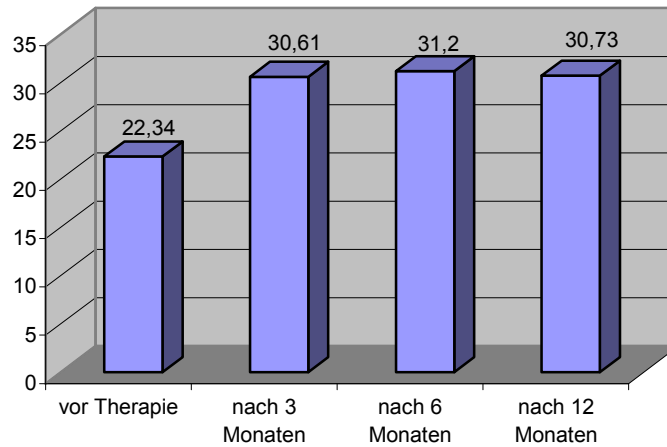


**Tab. 3-11:** Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 10 (dyspnoea) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)

	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	09.81 $\pm$ 20.53	0.00	0.00/ 100.00	96.113	3	< 0.001
nach 3 Monaten	21.98 $\pm$ 29.31	0.00	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	21.39 $\pm$ 28.04	0.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	23.64 $\pm$ 27.99	0.00	0.00/ 100.00			

Ein hochsignifikanter Verlauf im ersten Therapiejahr konnte ebenso für die Werte der Subskala 11 (insomnia) gefunden werden ( $p < 0.001$ ): Die Werte stiegen nach 3 Monaten Therapie hochsignifikant an ( $Z = -3.764$ ,  $p < 0.001$ ) und blieben zu den Zeitpunkten nach 6 ( $Z = -4.029$ ,  $p < 0.001$ ) und 12 Monaten ( $Z = -4.062$ ,  $p < 0.001$ ) hochsignifikant erhöht (**Abbildung 3-10, Tabelle 3-12**).

**Abb. 3-10: QLQ- C30 Subskala 11 (insomnia) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)**

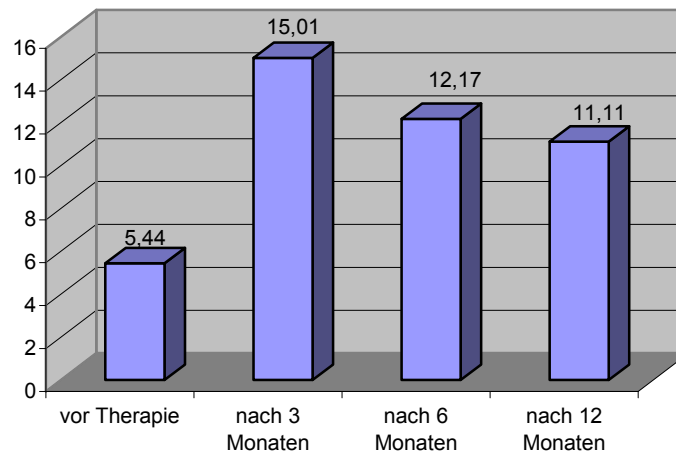


**Tab. 3-12: Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 11 (insomnia) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)**

	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	22.34 $\pm$ 30.70	0.00	0.00/ 100.00	32.675	3	< 0.001
nach 3 Monaten	30.61 $\pm$ 31.64	33.33	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	31.20 $\pm$ 32.85	33.33	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	30.73 $\pm$ 31.96	33.33	0.00/ 100.00			

Auch die Werte der Subskala 12 (appetite loss) zeigten einen hochsignifikanten Anstieg im Verlauf der ersten 12 Monate ( $p < 0.001$ ): Die Werte stiegen nach 3 Monaten hochsignifikant ab ( $Z = -5.877$ ,  $p < 0.001$ ) und blieben bis zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapiebeginn hochsignifikant hoch (vor Therapie- 6 Monate:  $Z = -4.555$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- 12 Monate:  $Z = -4.172$ ,  $p < 0.001$ ), wobei die Werte nach 6 und 12 Monaten im Vergleich zu den Werten nach 3 Monaten wieder signifikant abfielen (nach 3 Monaten- nach 6 Monaten:  $Z = -2.106$ ,  $p = 0.035$ ; nach 3 Monaten- nach 12 Monaten:  $Z = -2.832$ ,  $p = 0.005$ ); dennoch blieben die Werte nach 6 und 12 Monaten gegenüber dem Zeitpunkt vor Therapiebeginn auf einem hochsignifikant erhöhtem Niveau (**Abbildung 3-11, Tabelle 3-13**).

**Abb. 3-11: QLQ- C30 Subskala 12 (appetite loss) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)**



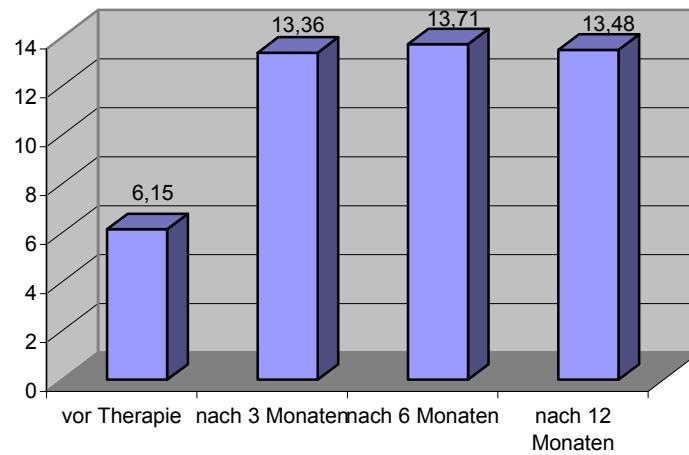
**Tab. 3-13: Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 12 (appetite loss) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)**

	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	05.44 $\pm$ 17.16	0.00	0.00/ 100.00	53.249	3	< 0.001
nach 3 Monaten	15.01 $\pm$ 24.82	0.00	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	12.17 $\pm$ 22.44	0.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	11.11 $\pm$ 20.54	0.00	0.00/ 100.00			

In Subskala 13 (constipation) konnten weder signifikante Veränderungen im Verlauf des ersten Therapiejahres, noch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten gefunden werden. Der Verlauf der Werte der Subskala 14 (diarrhoe) wiederum veränderte sich in den ersten 12 Monaten der Interferon- Therapie hochsignifikant ( $p < 0.001$ ): Die Werte stiegen nach 3 Monaten hochsignifikant ( $Z = -4.821$ ,  $p < 0.001$ ) und blieben zu den Zeitpunkten nach 6 ( $Z = -5.031$ ,  $p < 0.001$ ) und 12 Monaten ( $Z = -4.703$ ,  $p < 0.001$ ) gegenüber dem Ausgangswert auf hochsignifikant erhöhtem Niveau (**Abbildung 3-12, Tabelle 3-14**).



**Abb. 3-12:** QLQ- C30 Subskala 14 (diarrhoea) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)



**Tab. 3-14:** Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 14 (diarrhoea) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)

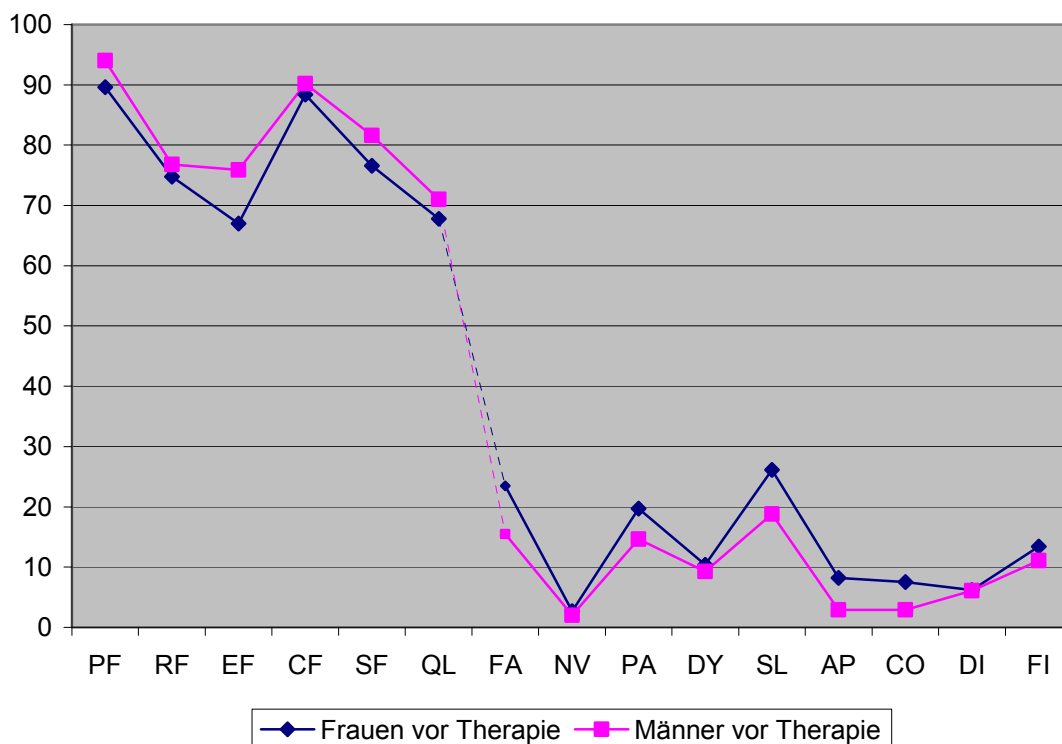
	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	06.15 $\pm$ 18.05	0.00	0.00/ 100.00	39.645	3	< 0.001
nach 3 Monaten	13.36 $\pm$ 24.49	0.00	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	13.71 $\pm$ 24.21	0.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	13.48 $\pm$ 23.52	0.00	0.00/ 100.00			

Für die Subskala 15 (financial difficulties) konnten keine signifikanten Werte im Verlauf und zwischen den einzelnen Zeitpunkten gefunden werden.

### 3.2.2. Vergleich der Ergebnisse des EORTC QLQ- C30 nach Geschlecht

Zur Übersicht werden zunächst die Mittelwerte aller Subskalen des QLQ- C30 der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer vor Therapiebeginn in **Abbildung 3-13** (Erklärungen Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis) gegenübergestellt. Anschließend folgen die Einzelauswertungen der jeweiligen relevanten Subskalen des QLQ- C30 im zeitlichen Verlauf des ersten Therapiejahres mit Interferon-alpha.

**Abb. 3-13: Gegenüberstellung Mittelwerte QLQ- C30 Melanompatienten vor Therapie (N ♀ = 134, N ♂ = 147)**



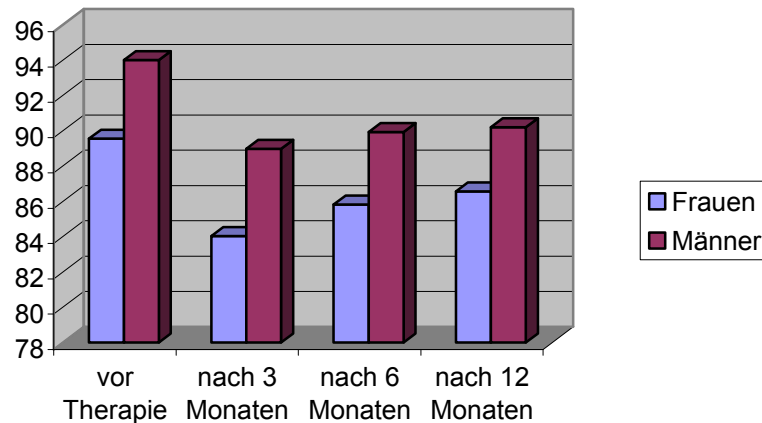
Der Verlauf der Werte in Subskala 1 „physical functioning“ veränderte sich bei beiden Geschlechtern im ersten Therapiejahr hochsignifikant (jeweils  $p < 0.001$ ): Die Werte der Frauen fielen nach 3 Monaten hochsignifikant ab ( $Z = -3.186$ ,  $p = 0.001$ ) und blieben zu den Zeitpunkten nach 6 Monaten und 12 Monaten (jedoch nicht signifikant) erniedrigt gegenüber dem Ausgangswert vor Beginn der IFN- Therapie. Die Werte der Männer fielen nach Therapiebeginn ebenfalls signifikant ab (vor Therapie- nach 3 Monaten:  $Z = -3.207$ ,  $p = 0.001$ ), blieben zum Zeitpunkt nach 6 Monaten im Vergleich zum Wert vor Therapie signifikant erniedrigt ( $Z = -2.670$ ,  $p = 0.008$ ) und stiegen nach 12 Monaten wieder leicht (nicht signifikant) an, wobei sie gegenüber dem Wert vor Therapie signifikant erniedrigt blieben ( $Z = -2.706$ ,  $p = 0.007$ ).

Zwischen den Geschlechtern zeigten sich zwischen den Zeitpunkten vor Therapie und nach 6 Monaten signifikante Unterschiede: Die Werte der Frauen lagen zu beiden Zeitpunkten signifikant niedriger als die

der Männer (vor Therapie:  $Z = -2.624$ ,  $p = 0.009$ ; nach 6 Monaten:  $Z = -2.054$ ,  $p = 0.040$ ) (**Abbildung 3-14, Tabelle 3-15**).

**Abb. 3-14: QLQ- C30 Subskala 1 physical functioning**

( $N_{\text{♀}} = 134$ ,  $N_{\text{♂}} = 147$ )



**Tab. 3-15: Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 1 (physical functioning) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie**

( $\text{♀}N = 134$  und  $\text{♂}N = 147$ )

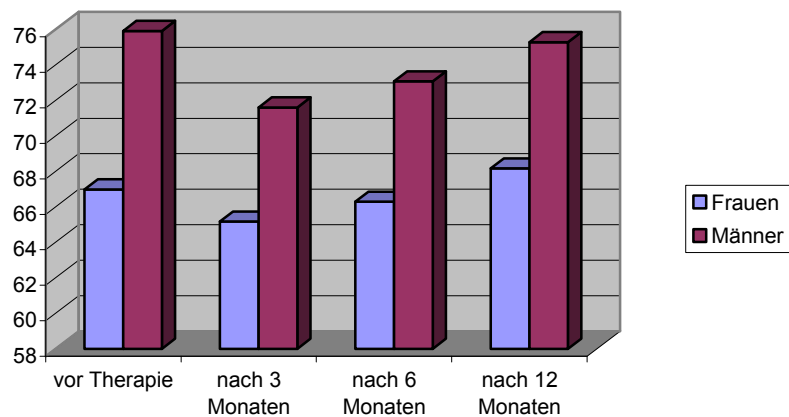
Frauen	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	89.55 $\pm$ 18.63	100.00	20.00/ 100.00	17.933	3	< 0.001
nach 3 Monaten	84.03 $\pm$ 22.04	100.00	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	85.82 $\pm$ 19.59	100.00	20.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	86.57 $\pm$ 19.89	100.00	0.00/ 100.00			
Männer	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	94.01 $\pm$ 15.42	100.00	20.00/ 100.00	21.360	3	< 0.001
nach 3 Monaten	88.98 $\pm$ 17.70	100.00	20.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	89.93 $\pm$ 17.88	100.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	90.20 $\pm$ 16.78	100.00	40.00/ 100.00			

In Subskala 2 "role functioning" lagen im Verlauf und zwischen den Einzelzeitpunkten bei beiden Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede vor. Diese Werte unterschieden sich auch zwischen Frauen und Männern nicht signifikant.

Der Verlauf der Werte in Subskala 3 "emotional functioning" war bei beiden Geschlechtern ebenfalls nicht signifikant verändert. Auch zwischen den einzelnen Messzeitpunkten lagen keine signifikanten Veränderungen bei den weiblichen und männlichen Studienteilnehmern vor. Jedoch unterschieden sich

die Werte zwischen den Geschlechtern zu den Zeitpunkten vor Therapie, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten signifikant (**Abbildung 3-15, Tabelle 3-16**): Die Werte der Frauen und zu diesen Zeitpunkten signifikant gegenüber denen der Männer erniedrigt (vor Therapie:  $Z = -2.696$ ,  $p = 0.007$ ; nach 3 Monaten:  $Z = -1.984$ ,  $p = 0.047$ ; nach 6 Monaten:  $Z = -2.133$ ,  $p = 0.033$ ).

**Abb. 3-15:** QLQ- C30 Subskala 3 emotional functioning (N ♀ = 134, N ♂ = 147)



**Tab. 3-16:** Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 3 (emotional functioning) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (♀N = 134 und ♂N = 147)

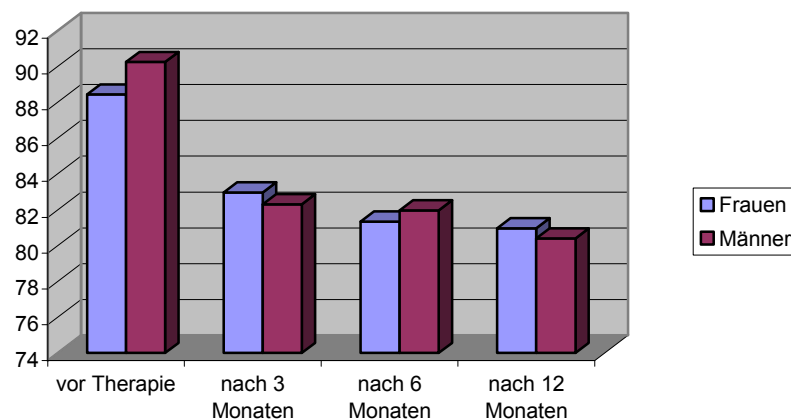
Frauen	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	66.98 $\pm$ 26.99	75.00	0.00/ 100.00	2.784	3	0.426
nach 3 Monaten	65.17 $\pm$ 26.29	70.83	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	66.29 $\pm$ 26.66	66.67	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	68.16 $\pm$ 27.25	66.67	0.00/ 100.00			
Männer	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	75.91 $\pm$ 21.50	83.33	0.00/ 100.00	4.052	3	0.256
nach 3 Monaten	71.60 $\pm$ 24.10	75.00	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	73.07 $\pm$ 23.83	75.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	75.28 $\pm$ 21.31	75.00	0.00/ 100.00			

In Subskala 4 „cognitive functioning“ zeigten die Werte der Frauen, wie auch der Männer im Gesamtverlauf jeweils eine hochsignifikante Veränderung (jeweils  $p < 0.001$ ): Die Werte der Frauen fielen nach 6 Monaten hochsignifikant gegenüber dem Wert vor Therapie ab und blieben zum Zeitpunkt nach 12 Monaten hochsignifikant gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt (nach 6 Monaten:  $Z = -3.278$ ,  $p =$

0.001; nach 12 Monaten:  $Z = -3.484$ ,  $p < 0.001$ ) (**Abbildung 3-16, Tabelle 3-17**).

Die Männer zeigten zu allen 3 Zeitpunkten nach Therapiebeginn gegenüber dem Ausgangswert hochsignifikant niedrigere Werte (vor Therapie- nach 3 Monaten:  $Z = -5.105$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 6 Monaten:  $Z = -4.681$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 12 Monaten:  $Z = -5.246$ ,  $p < 0.001$ ). Zwischen den Geschlechtern konnten keine signifikanten Unterschiede der Werte zu den Einzelzeitpunkten gefunden werden.

**Abb. 3-16:** QLQ- C30 Subskala 4 cognitive functioning (N ♀ = 134, N ♂ = 147)



**Tab. 3-17:** Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 4 (cognitive functioning) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)

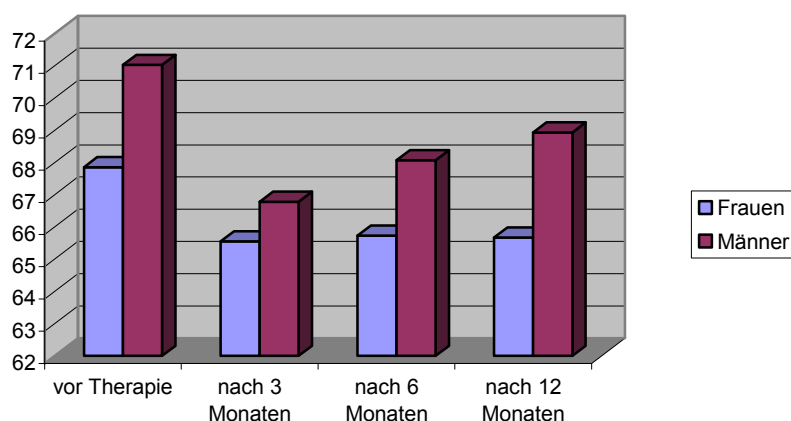
Frauen	M ± SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	88.43 ± 22.13	100.00	0.00/ 100.00	21.141	3	<0.001
nach 3 Monaten	82.96 ± 24.57	100.00	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	81.34 ± 25.12	91.67	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	80.97 ± 25.70	83.33	0.00/ 100.00			
Männer	M ± SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	90.25 ± 15.71	100.00	0.00/ 100.00	33.112	3	<0.001
nach 3 Monaten	82.31 ± 21.83	83.33	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	81.97 ± 23.37	100.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	80.39 ± 24.03	83.33	0.00/ 100.00			

Die Verläufe der Werte der Subskala 5 “social functioning” veränderten sich bei beiden Geschlechtern im ersten Therapiejahr nicht signifikant. Zwischen den einzelnen Zeitpunkten konnten für die Werte der Frauen keine signifikanten Veränderungen gezeigt werden. Zwischen den Geschlechtern fanden sich zu keinem der Zeitpunkte signifikante Unterschiede

In Subskala 6 "global health status/ quality of life" fielen die Werte der männlichen Studienteilnehmer im Verlauf signifikant ab ( $p= 0.015$ ). Zwischen den einzelnen Zeitpunkten konnten für beide Geschlechter jedoch keine signifikanten Veränderungen gezeigt werden. Auch zwischen den Geschlechtern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Werte zu den jeweiligen Zeitpunkten (**Abbildung 3-17, Tabelle 3-18**).

**Abb. 3-17: QLQ- C30 Subskala 6 global health status/ quality of life**

(N ♀= 134, N ♂= 147)



**Tab. 3-18: Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 6 (quality of life/ global health status) im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Therapie**

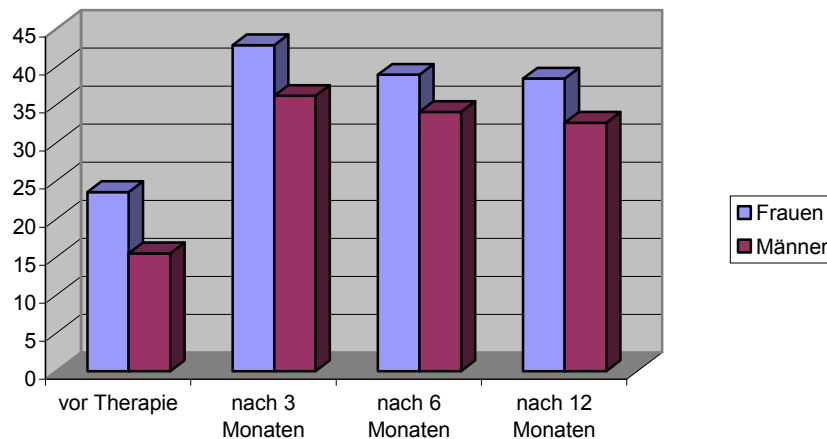
(♀N =134 und ♂N =147)

Frauen	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	67.85 $\pm$ 20.39	66.67	8.33/ 100.00	0.422	3	0.936
nach 3 Monaten	65.55 $\pm$ 20.89	66.67	16.67/ 100.00			
nach 6 Monaten	65.73 $\pm$ 20.45	66.67	08.33/ 100.00			
nach 12 Monaten	65.67 $\pm$ 22.55	66.67	0.00/ 100.00			
Männer	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	71.03 $\pm$ 19.71	75.00	0.00/ 100.00	10.409	3	0.015
nach 3 Monaten	66.78 $\pm$ 19.48	66.67	16.67/ 100.00			
nach 6 Monaten	68.07 $\pm$ 18.39	66.67	16.67/ 100.00			
nach 12 Monaten	68.93 $\pm$ 19.93	66.67	8.33/ 100.00			

Im Verlauf der ersten 12 Monate der IFN- $\alpha$ - Therapie stiegen die Werte in Subskala 7 "fatigue" bei beiden Geschlechtern hochsignifikant an (jeweils  $p < 0.001$ ): Bei beiden Geschlechtern fand sich nach 3, 6 und

12 Monaten ein Anstieg der Werte im Vergleich zum Ausgangswert (Frauen: vor Therapie- nach 3 Monaten:  $Z = -6.640$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 6 Monaten:  $Z = -5.340$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 12 Monaten:  $Z = -5.483$ ,  $p < 0.001$ ; Männer: vor Therapie- nach 3 Monaten:  $Z = -7.866$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 6 Monaten:  $Z = -6.998$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 12 Monaten:  $Z = -6.995$ ,  $p < 0.001$ ). Bei beiden Geschlechtern sanken die Werte nach 6 Monaten wieder (jedoch nicht signifikant) ab, blieben jedoch immer noch im Vergleich zu den Werten vor Therapiebeginn auf hochsignifikant höherem Niveau. Die Werte zu den Zeitpunkten vor Therapie und nach 3 Monaten unterschieden sich zwischen den Geschlechtern signifikant: Die Werte der Frauen lagen zu diesen Zeitpunkten signifikant höher als die der Männer (vor Therapie:  $Z = -2.510$ ;  $p = 0.012$ ; nach 3 Monaten:  $Z = -2.000$ ,  $p = 0.046$ ) (**Abbildung 3-18**, **Tabelle 3-19**).

**Abb. 3-18:** QLQ- C30 Subskala 7 fatigue (N ♀ = 134, N ♂ = 147)



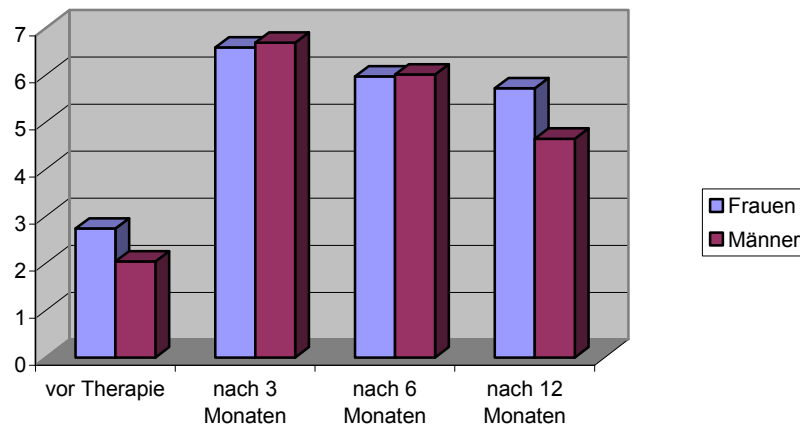
**Tab. 3-19:** Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 7 (fatigue) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)

<b>Frauen</b>	<b>M <math>\pm</math> SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min./ Max.</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>df</b>	<b>p-Wert</b>
vor Therapie	23.55 $\pm$ 25.89	22.22	0.00/ 100.00	70.611	3	< 0.001
nach 3 Monaten	42.87 $\pm$ 27.83	44.44	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	38.97 $\pm$ 29.02	33.33	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	38.47 $\pm$ 28.50	33.33	0.00/ 100.00			
<b>Männer</b>	<b>M <math>\pm</math> SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min./ Max.</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>df</b>	<b>p-Wert</b>
vor Therapie	15.50 $\pm$ 19.31	11.11	0.00/ 88.89	96.636	3	< 0.001
nach 3 Monaten	36.21 $\pm$ 26.53	33.33	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	34.09 $\pm$ 25.93	33.33	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	32.65 $\pm$ 25.32	33.33	0.00/ 100.00			

Im Verlauf des ersten Therapiejahres stiegen die Werte in Subskala 8 „nausea and vomiting“ bei den weiblichen und männlichen Studienteilnehmern hochsignifikant an (jeweils  $p < 0.001$ ): Zu den Zeitpunkten nach 3 und 6 Monaten zeigte sich bei beiden Geschlechtern ein hochsignifikanter Anstieg der Werte im Vergleich zum Ausgangspunkt vor Beginn der Therapie (Frauen: vor Therapie- nach 3 Monaten:  $Z = -3.538$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 6 Monaten:  $Z = -2.720$ ,  $p = 0.007$ ; Männer: vor Therapie- nach 3 Monaten:  $Z = -3.582$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 6 Monaten:  $Z = -3.584$ ,  $p < 0.001$ ).

Bei beiden Geschlechtern fielen die Werte nach 6 Monaten wieder (jedoch nicht signifikant) ab, blieben jedoch immer noch im Vergleich zu den Werten vor Therapiebeginn auf hochsignifikant erhöhtem Niveau. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern zu den 4 Messzeitpunkten (**Abbildung 3-19, Tabelle 3-20**).

**Abb. 3-19:** QLQ- C30 Subskala 8 nausea and vomiting (N ♀= 134, N ♂= 147)



**Tab. 3-20:** Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 8 (nausea and vomiting) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)

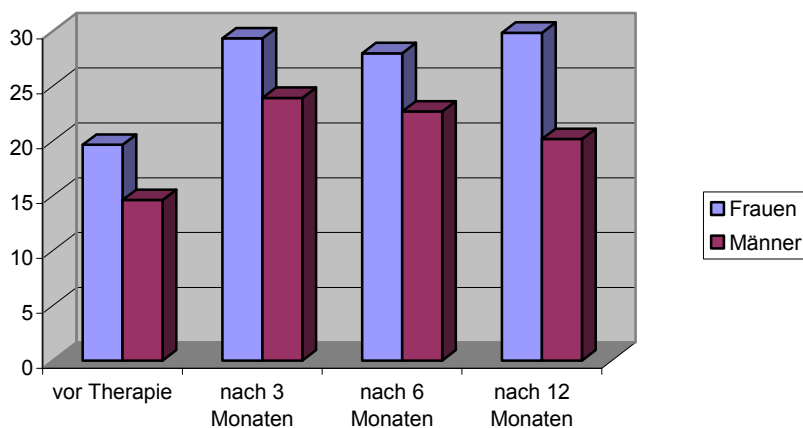
Frauen	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	2.74 $\pm$ 11.78	0.00	0.00/ 100.00	19.553	3	< 0.001
nach 3 Monaten	6.59 $\pm$ 14.01	0.00	0.00/ 83.33			
nach 6 Monaten	5.97 $\pm$ 13.21	0.00	0.00/ 83.33			
nach 12 Monaten	5.72 $\pm$ 13.57	0.00	0.00/ 100.00			
Männer	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	2.04 $\pm$ 07.01	0.00	0.00/ 50.00	19.734	3	< 0.001
nach 3 Monaten	6.69 $\pm$ 15.07	0.00	0.00/ 83.33			
nach 6 Monaten	6.01 $\pm$ 12.17	0.00	0.00/ 50.00			
nach 12 Monaten	4.65 $\pm$ 11.17	0.00	0.00/ 66.67			



Die Werte der Subskala 9 "pain" zeigten bei beiden Geschlechtern im Verlauf des ersten Therapiejahres einen hochsignifikanten Anstieg (jeweils  $p < 0.001$ ). Bei beiden Geschlechtern stiegen die Werte nach 3 Monaten hochsignifikant gegenüber dem Ausgangswert an und blieben bis zum Zeitpunkt nach 12 Monaten signifikant erhöht (Frauen: vor Therapie- nach 3 Monaten:  $Z = -3.964$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 6 Monaten:  $Z = -3.371$ ,  $p = 0.001$ ; vor Therapie- nach 12 Monaten:  $Z = -4.208$ ,  $p < 0.001$ ; Männer: vor Therapie- nach 3 Monaten:  $Z = -4.100$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 6 Monaten:  $Z = -3.366$ ,  $p = 0.001$ ; vor Therapie- nach 12 Monaten:  $Z = -2.696$ ,  $p = 0.007$ ). Bei beiden Geschlechtern sanken die Werte nach 6 Monaten wieder, jedoch nicht signifikant, ab, blieben dennoch gegenüber dem Ausgangswert vor Therapiebeginn signifikant erhöht.

Die Werte der Frauen verglichen mit denen der Männer zeigten nur zum Zeitpunkt nach 12 Monaten einen signifikanten Unterschied: Sie waren signifikant erhöht ( $Z = -2.389$ ,  $p = 0.017$ ) (**Abbildung 3-20, Tabelle 3-21**).

**Abb. 3-20:** QLQ- C30 Subskala 9 pain ( $N_{\text{♀}} = 134$ ,  $N_{\text{♂}} = 147$ )

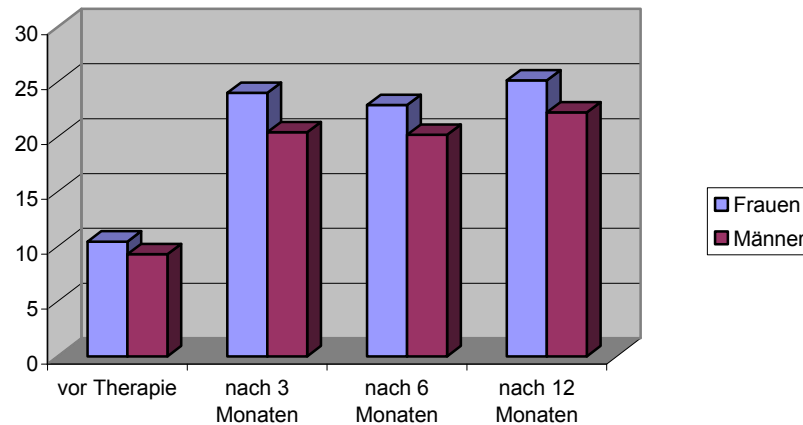


**Tab. 3-21: Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 9 (pain) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)**

<b>Frauen</b>	<b>M <math>\pm</math> SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min./ Max.</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>df</b>	<b>p-Wert</b>
vor Therapie	19.65 $\pm$ 27.03	0.00	0.00/ 100.00	21.936	3	< 0.001
nach 3 Monaten	29.35 $\pm$ 29.20	33.33	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	27.99 $\pm$ 30.49	16.67	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	29.85 $\pm$ 30.39	16.67	0.00/ 100.00			
<b>Männer</b>	<b>M <math>\pm</math> SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min./ Max.</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>df</b>	<b>p-Wert</b>
vor Therapie	14.63 $\pm$ 20.54	0.00	0.00/ 100.00	19.819	3	< 0.001
nach 3 Monaten	23.92 $\pm$ 26.54	16.67	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	22.68 $\pm$ 25.95	16.67	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	20.18 $\pm$ 23.10	16.67	0.00/ 100.00			

Im Gesamtverlauf zeigten auch die Werte der Subskala 10 "dyspnoea" bei den weiblichen und männlichen Studienteilnehmern einen hochsignifikanten Anstieg über den Zeitraum des ersten Therapiejahres hinweg (jeweils  $p < 0.001$ ): Die Werte stiegen bis zum Zeitpunkt nach 3 Monaten hochsignifikant und blieben auf diesem Niveau bis zum Zeitpunkt nach 12 Monaten hochsignifikant gegenüber den Werten vor Therapie erhöht (Frauen: vor Therapie- nach 3 Monaten:  $Z = -4.727$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 6 Monaten:  $Z = -4.478$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 12 Monaten:  $Z = -5.199$ ,  $p < 0.001$ ; Männer: vor Therapie- nach 3 Monaten:  $Z = -5.332$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 6 Monaten:  $Z = -5.025$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 12 Monaten:  $Z = -5.711$ ,  $p < 0.001$ ). Bei beiden Geschlechtern sanken die Werte nach 6 Monaten leicht (nicht signifikant) ab und stiegen zum Zeitpunkt nach 12 Monaten auf den Höchstwert an. Insgesamt lagen die Werte bei den weiblichen und männlichen Studienteilnehmern ab 3 Monaten nach Therapiebeginn stets auf hochsignifikant höherem Niveau als vor der Therapie (s.o.). Es lagen zu keinem der Zeitpunkte signifikante Unterschiede zwischen den Werten der Geschlechter vor (**Abbildung 3-21, Tabellen 3-22**).

**Abb. 3-21: QLQ- C30 Subskala 10 dyspnoea (N ♀ = 134, N ♂ = 147)**



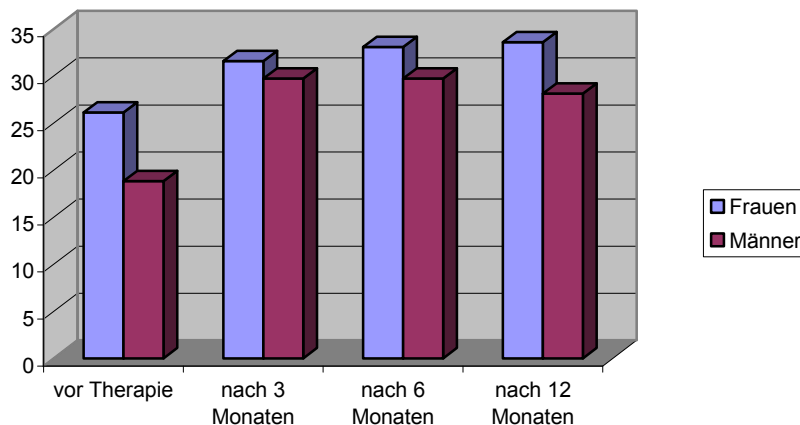
**Tab. 3-22: Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 10 (dyspnoea) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)**

Frauen	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	10.45 $\pm$ 22.91	0.00	0.00/ 66.67	47.643	3	< 0.001
nach 3 Monaten	23.99 $\pm$ 30.21	0.00	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	22.89 $\pm$ 28.44	0.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	25.12 $\pm$ 28.74	33.33	0.00/ 100.00			
Männer	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	09.30 $\pm$ 18.21	0.00	0.00/ 66.67	47.939	3	< 0.001
nach 3 Monaten	20.41 $\pm$ 28.52	0.00	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	20.18 $\pm$ 27.74	0.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	22.22 $\pm$ 27.40	0.00	0.00/ 100.00			

Über den Zeitraum des ersten Therapiejahres hinweg zeigten ebenso die Werte der Subskala 11 "insomnia" bei beiden Geschlechtern einen hochsignifikanten Anstieg (Frauen:  $p = 0.013$ ; Männer:  $p < 0.001$ ). Die Werte der Frauen stiegen bis zum Zeitpunkt nach 12 Monaten kontinuierlich, jedoch nicht signifikant an und zeigten somit lediglich im Verlauf den beschriebenen signifikanten Anstieg der Werte; zwischen den Einzelzeitpunkten kam es zu keinen signifikanten Wertunterschieden. Die Werte der Männer stiegen nach 3 Monaten hochsignifikant gegenüber den Werten vor Therapie an und verblieben bis 12 Monate nach Therapiebeginn auf diesem Niveau hochsignifikant erhöht (vor Therapie- nach 3 Monaten:  $Z = -3.962$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 6 Monaten:  $Z = -3.705$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 12 Monaten:  $Z = -3.457$ ,  $p = 0.001$ ).

Es lagen zu den geprüften Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der Geschlechter vor (**Abbildung 3-22, Tabellen 3-23**).

**Abb. 3-22:** QLQ- C30 Subskala 11 insomnia (N ♀= 134, N ♂= 147)



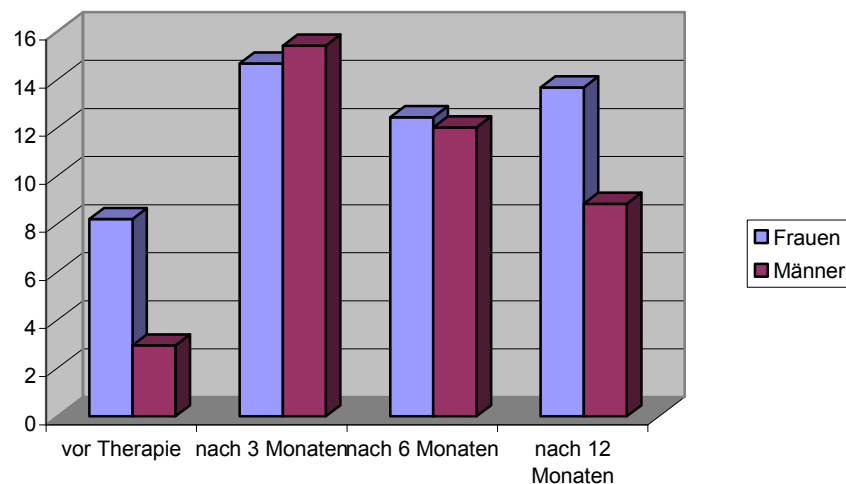
**Tab. 3-23:** Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 11 (insomnia) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)

Frauen	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	26.12 $\pm$ 34.29	0.00	0.00/ 100.00	10.751	3	0.013
nach 3 Monaten	31.59 $\pm$ 32.27	33.33	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	33.08 $\pm$ 33.08	33.33	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	33.58 $\pm$ 33.58	33.33	0.00/ 100.00			
Männer	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	18.82 $\pm$ 26.77	0.00	0.00/ 100.00	23.590	3	<0.001
nach 3 Monaten	29.71 $\pm$ 31.24	33.33	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	29.71 $\pm$ 32.67	33.33	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	28.12 $\pm$ 30.40	33.33	0.00/ 100.00			

Die Werte der Subskala 12 "appetite loss" zeigten bei den Frauen wie Männern einen hochsignifikanten Anstieg innerhalb der ersten 12 Monate (Frauen: p= 0.006; Männer: p< 0.001). Die Werte der Frauen stiegen bis zum Zeitpunkt nach 3 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (nicht signifikant) an und fielen dann zum Zeitpunkt nach 6 Monaten wieder leicht, jedoch nicht signifikant, ab. Nach 12 Monaten stiegen die Werte erneut (nicht signifikant). Insgesamt lagen die Werte ab 3 Monaten nach Therapiebeginn auf nicht signifikant höherem Niveau; lediglich im Verlauf konnte der beschriebene signifikante Werteanstieg gezeigt werden (s. o.). Die Werte der Männer stiegen nach 3 Monaten hochsignifikant gegenüber den Werten vor Therapie, fielen dann nach 6 Monaten nicht signifikant und nach 12 Monaten hochsignifikant gegenüber den Vorwerten (nach 3 Monaten) ab (wobei sie ab 3 Monaten bis 12 Monate nach Therapiebeginn durchgehend gegenüber den Ausgangswerten hochsignifikant erhöht verblieben) (vor Therapie- nach 3 Monaten: Z= -5.686, p< 0.001; vor Therapie- nach 6 Monaten: Z= -4.768, p< 0.001; vor Therapie- nach 12 Monaten: Z= -3.897, p< 0.001; nach 3

Monaten- nach 12 Monaten:  $Z = -3.562$ ,  $p < 0.001$ ). Zu den Zeitpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der Frauen und Männer gefunden werden (**Abbildung 3-23, Tabelle 3-24**).

**Abb. 3-23:** QLQ- C30 Subskala 12 appetite loss ( $N_{\text{♀}} = 134$ ,  $N_{\text{♂}} = 147$ )



**Tab. 3-24:** Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 12 (appetite loss) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie ( $\text{♀} N = 134$  und  $\text{♂} N = 147$ )

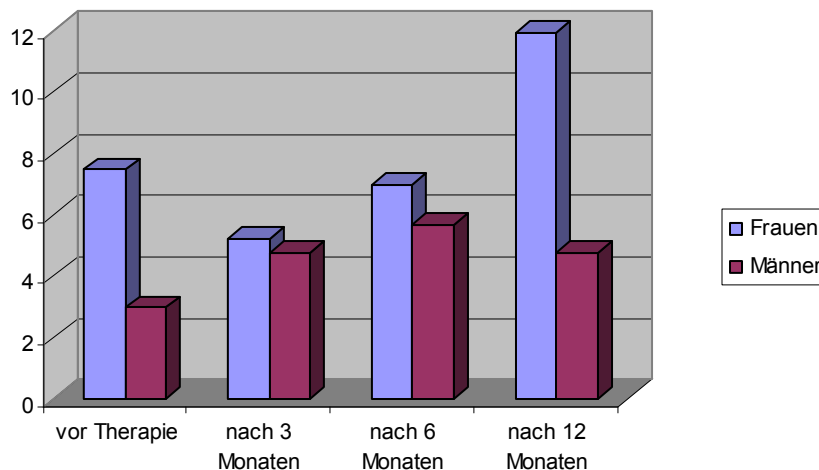
Frauen	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	08.21 $\pm$ 22.18	0.00	0.00/ 100.00	12.439	3	0.006
nach 3 Monaten	14.68 $\pm$ 25.04	0.00	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	12.44 $\pm$ 21.89	0.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	13.68 $\pm$ 23.20	0.00	0.00/ 100.00			
Männer	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	02.95 $\pm$ 10.27	0.00	0.00/ 66.67	48.435	3	< 0.001
nach 3 Monaten	15.42 $\pm$ 24.76	0.00	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	12.02 $\pm$ 23.06	0.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	08.84 $\pm$ 17.59	0.00	0.00/ 100.00			

Im Gesamtverlauf zeigten nur die Werte der Frauen in Subskala 13 „constipation“ eine signifikante Veränderung über den Zeitraum der ersten 12 Monate hinweg ( $p = 0.051$ ): Nach 12 Monaten fanden sich hier gegenüber den Werten vor Therapie hochsignifikant höhere Werte ( $Z = -2.946$ ,  $p = 0.003$ ). Der Verlauf sowie der Vergleich der Werte der einzelnen Messzeitpunkte zeigten bei den Männern keine signifikanten

Veränderungen. Nur zum Zeitpunkt nach 12 Monaten fand sich ein Unterschied zwischen den Werten der Geschlechter: Hier lagen die Werte der Frauen verglichen mit denen der Männer hochsignifikant erhöht vor ( $Z = -2.300$ ,  $p = 0.021$ ) (**Abbildung 3-24, Tabelle 3-25**).

In Subskala 14 (diarrhoea) zeigten sich bei Frauen und Männern hochsignifikante Änderungen des Gesamtverlaufs der Werte im ersten Therapiejahr (Frauen:  $p = 0.002$ ; Männer:  $p < 0.001$ ): Die Werte der Frauen stiegen im Verlauf des ersten Jahres der Interferon- Therapie kontinuierlich an. Zu den Zeitpunkten nach 3 und 12 Monaten lagen im Vergleich zum Ausgangswert jeweils hochsignifikant höhere Werte vor (vor Therapie- nach 3 Monaten:  $Z = -2.711$ ,  $p = 0.007$ ; vor Therapie- nach 12 Monaten:  $Z = -2.764$ ,  $p = 0.006$ ).

**Abb. 3-24: QLQ- C30 Subskala 13 constipation (N ♀ = 134, N ♂ = 147)**



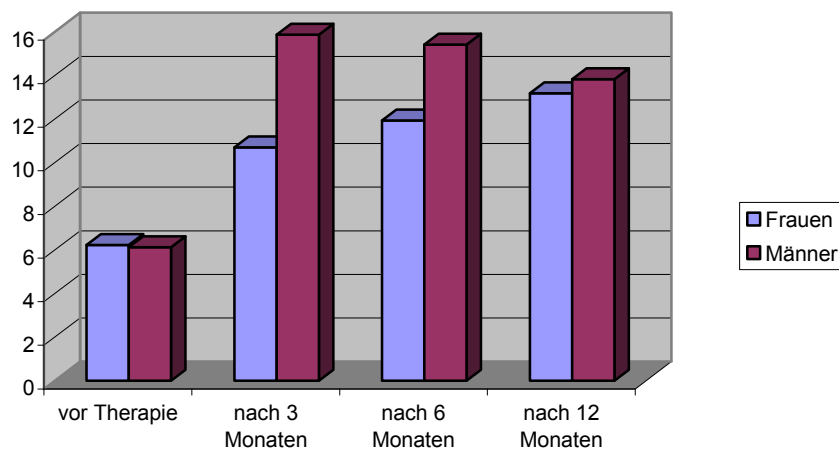
**Tab. 3-25: Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 13 (constipation) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (♀N =134 und ♂N =147)**

Frauen	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	07.46 $\pm$ 22.25	0.00	0.00/ 100.00	7.770	3	0.051
nach 3 Monaten	05.22 $\pm$ 14.66	0.00	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	06.97 $\pm$ 17.38	0.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	11.94 $\pm$ 25.66	0.00	0.00/ 100.00			
Männer	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	02.95 $\pm$ 09.50	0.00	0.00/ 33.33	3.382	3	0.336
nach 3 Monaten	04.76 $\pm$ 13.51	0.00	0.00/ 66.67			
nach 6 Monaten	05.67 $\pm$ 15.79	0.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	04.76 $\pm$ 13.51	0.00	0.00/ 66.67			

Auch die Werte der Männer stiegen nach 3 Monaten hochsignifikant gegenüber den Werten vor Therapie an, wobei sie trotz leichtem (nicht signifikantem) Abfall der Werte nach 12 Monaten insgesamt bis 12 Monate nach Therapiebeginn durchgehend gegenüber den Ausgangswerten hochsignifikant erhöht verblieben (vor Therapie- nach 3 Monaten:  $Z = -4.091$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 6 Monaten:  $Z = -4.793$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- nach 12 Monaten:  $Z = -3.936$ ,  $p < 0.001$ ).

Zwischen den Geschlechtern konnten zu den einzelnen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede der Werte gefunden werden (**Abbildung 3-25, Tabelle 3-26**).

**Abb. 3-25: QLQ- C30 Subskala 14 diarrhoea (N ♀= 134, N ♂= 147)**



**Tab. 3-26: Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 14 (diarrhoea) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ -Therapie (♀N =134 und ♂N =147)**

<b>Frauen</b>	<b>M <math>\pm</math> SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min./ Max.</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>df</b>	<b>p-Wert</b>
vor Therapie	06.22 $\pm$ 20.09	100.00	0.00/ 100.00	15.239	3	0.002
nach 3 Monaten	10.70 $\pm$ 21.47	100.00	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	11.94 $\pm$ 22.91	100.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	13.18 $\pm$ 22.77	100.00	0.00/ 100.00			
<b>Männer</b>	<b>M <math>\pm</math> SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min./ Max.</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>df</b>	<b>p-Wert</b>
vor Therapie	06.12 $\pm$ 16.10	100.00	33.33/ 100.00	27.081	3	<0.001
nach 3 Monaten	15.87 $\pm$ 26.84	100.00	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	15.42 $\pm$ 25.37	100.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	13.83 $\pm$ 24.32	100.00	0.00/ 100.00			

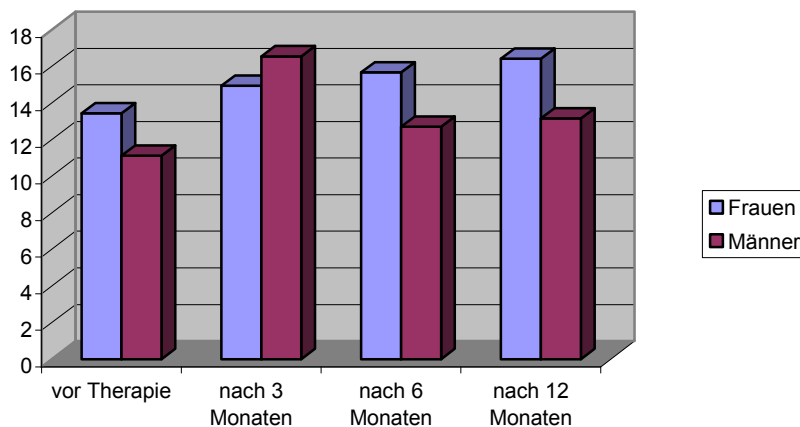
In Subskala 15 "financial difficulties" zeigten sich weder bei den Frauen noch bei den Männern signifikante Veränderungen der Werte im Gesamtverlauf des ersten Therapiejahres. Lediglich bei den Männern zeigte sich im Vergleich zu den Werten vor Therapiebeginn nach 3 Monaten ein signifikanter Anstieg der Werte (vor Therapie- nach 3 Monaten:  $Z = -2.635$ ,  $p = 0.008$ ).

**Tab. 3-27: Mittelwerte und Standardabweichung der QLQ- C30 Subskala 15 (financial difficulties) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie**  
(♀N =134 und ♂N =147)

Frauen	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	13.43 $\pm$ 27.76	0.00	0.00/ 100.00	1.636	3	0.651
nach 3 Monaten	14.93 $\pm$ 26.67	0.00	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	15.67 $\pm$ 28.52	0.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	16.42 $\pm$ 29.40	0.00	0.00/ 100.00			
Männer	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	11.11 $\pm$ 22.18	0.00	0.00/ 100.00	6.913	3	0.075
nach 3 Monaten	16.55 $\pm$ 26.85	0.00	0.00/ 100.00			
nach 6 Monaten	12.70 $\pm$ 24.47	0.00	0.00/ 100.00			
nach 12 Monaten	13.15 $\pm$ 24.54	0.00	0.00/ 100.00			

Auch zwischen den Werten der Frauen und Männer konnten keine signifikanten Unterschiede zu den Messzeitpunkten gefunden werden (**Abbildung 3-26, Tabelle 3-27**).

**Abb. 3-26: QLQ- C30 Subskala 15 financial difficulties**  
(N ♀= 134, N ♂= 147)

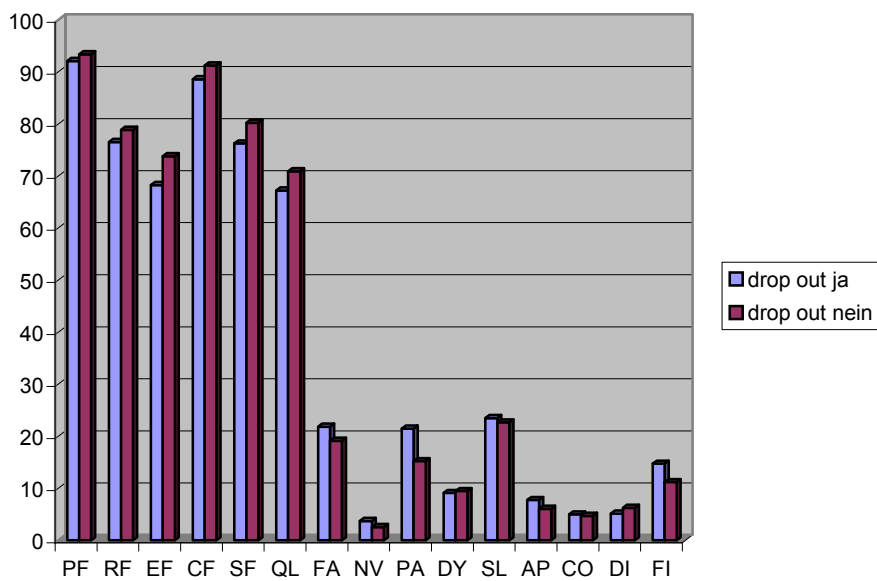




### 3.2.3. Vergleich Ergebnisse EORTC QLQ- C30 Baseline Fragebogen: drop out vs. protokollgerecht

Im Vergleich der Werte des QLQ- C30 Baseline- Fragebogens der Patienten, die im Verlauf die Therapie mit IFN-  $\alpha$  protokollgerecht fortgeführt haben mit den Werten der Patienten, die im Beobachtungsverlauf aus der Studie ausgeschieden sind, zeigten sich folgende Unterschiede (**Abbildung 3-27, Tabelle 3-28**, Abkürzungen s. Verzeichnis):

**Abb. 3-27: Mittelwerte QLQ- C30 Baseline: drop out (N= 250) vs. protokollgerecht (N= 425)**



**Tab. 3-28: Mittelwerte QLQ- C30 Baseline: drop out (N= 250) vs. protokollgerecht (N= 450)**

Subskala	M drop out ja (N=250)	M drop out nein (N=725)
1 physical functioning	92.11	93.39
2 role functioning	76.54	78.89
3 emotional functioning	68.27	73.77
4 cognitive functioning	88.60	91.26
5 social functioning	76.27	80.26
6 quality of life	67.22	70.91
7 fatigue	21.83	19.16
8 nausea and vomiting	03.73	02.56
9 pain	21.49	15.25
10 dyspnoea	09.10	09.47
11 insomnia	23.49	22.68
12 appetite loss	07.75	06.05
13 constipation	04.97	04.68
14 diarrhoea	05.12	06.22
15 financial difficulties	14.75	11.19

In den Subskalen der emotionalen Funktion ( $p= 0.015$ ), der Lebensqualität ( $p= 0.035$ ) sowie der Schmerzsubskala ( $p= 0.001$ ) wiesen diejenigen Patienten, die im Verlauf die Therapie abgebrochen haben, zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn signifikant schlechtere Werte auf als die Patienten, die die Therapie protokollgerecht durchliefen (Erklärungen Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis).

In den restlichen Subskalen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen.

### **3.3. Auswertung des Fragebogens Alltagsleben (AL)**

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Fragebogens „Alltagsleben“ (Gesamtscore und 6 Subskalen) der Patienten vorgestellt, die zu allen vier Zeitpunkten (vor Therapie, nach 3, 6, 12 Monaten) der IFN-  $\alpha$ -Therapie den Test vollständig bearbeitet haben (N= 282). Geprüft wurden Veränderungen im Gesamtverlauf der Werte über den Zeitraum des ersten Therapiejahres, sowie Veränderungen der Einzelwerte zwischen den jeweiligen Messzeitpunkten. Auf die Darstellung nicht signifikanter Ergebnisse wurde verzichtet.

Im Anschluss wurde geprüft, ob sich die Ergebnisse der Geschlechter (männliche (N= 147) und weibliche Studienteilnehmer/Innen (N= 134)) signifikant voneinander unterschieden (Gesamtverlauf und Veränderungen zwischen den vier Zeitpunkten).

### 3.3.1. Ergebnisse des Fragebogens AL im ersten Therapiejahr

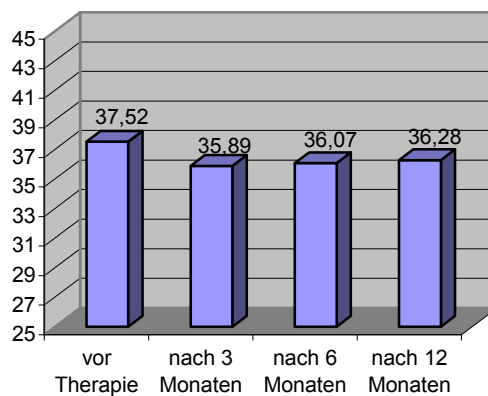
Im Gesamtverlauf und im Vergleich der jeweiligen Einzelzeitpunkte zeigten die AL- Gesamtscores aller 282 Patienten mit vollständigem Datensatz keine signifikante Veränderung über den Zeitraum der ersten 12 Monate hinweg.

Im Verlauf des ersten Jahres der IFN-  $\alpha$ - Therapie zeigte sich in Subskala 1 (Körper) eine hochsignifikante Veränderung der Werte ( $p < 0.001$ ): Die Werte fielen nach 3 Monaten hochsignifikant ab ( $Z = -4.69$ ,  $p < 0.001$ ), und verblieben über den Verlauf hinweg auf einem niedrigeren Niveau im Vergleich zu den Werten vor Beginn der Therapie (vor Therapie- 6 Monate:  $Z = -3.85$ ,  $p < 0.001$ ; vor Therapie- 12 Monate  $Z = -3.54$ ,  $p < 0.001$ ) (**Abbildung 3-28, Tabelle 3-29**).

**Tab. 3-29: Mittelwerte und Standardabweichungen der AL Subskala 1 (Körper) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)**

	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	37.52 $\pm$ 6.14	39.00	18/ 45	19.47	3	< 0.001
nach 3 Monaten	35.89 $\pm$ 6.80	37.00	15/ 45			
nach 6 Monaten	36.07 $\pm$ 7.02	37.00	13/ 45			
nach 12 Monaten	36.28 $\pm$ 6.94	37.00	15/ 45			

**Abb. 3-28: AL Subskala 1 (Körper) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)**

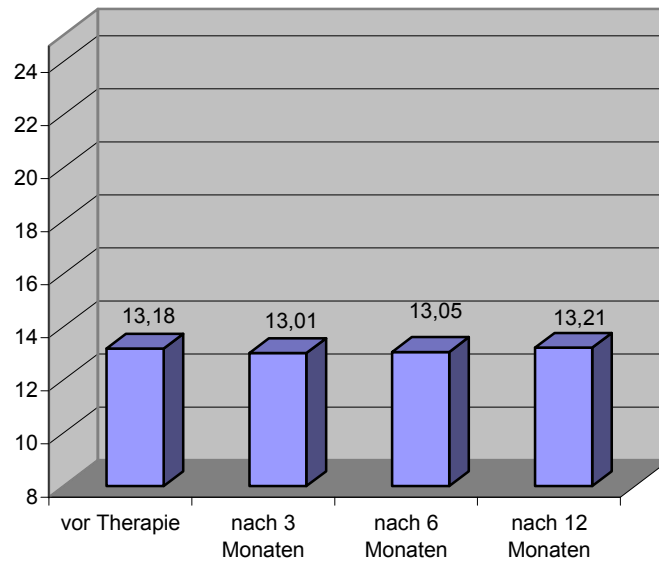


Für die Subskalen 2- 5 (Psyche, Alltag, Sozialleben, Lebensfreude) konnten keine signifikanten Veränderungen der Scores im Verlauf des ersten Therapiejahres sowie zwischen den einzelnen Messzeitpunkten erfasst werden.

Die Werte der Subskala 6 (medizinische Versorgung) fielen im Verlauf des ersten Therapiejahres hochsignifikant ab ( $p < 0.001$ ). Zwischen den einzelnen Zeitpunkten zeigten die Werte aller Personen

keine signifikante Veränderung (**Abbildung 3-29, Tabelle 3-30**).

**Abb. 3-29:** AL Subskala 6 (medizinische Versorgung) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)



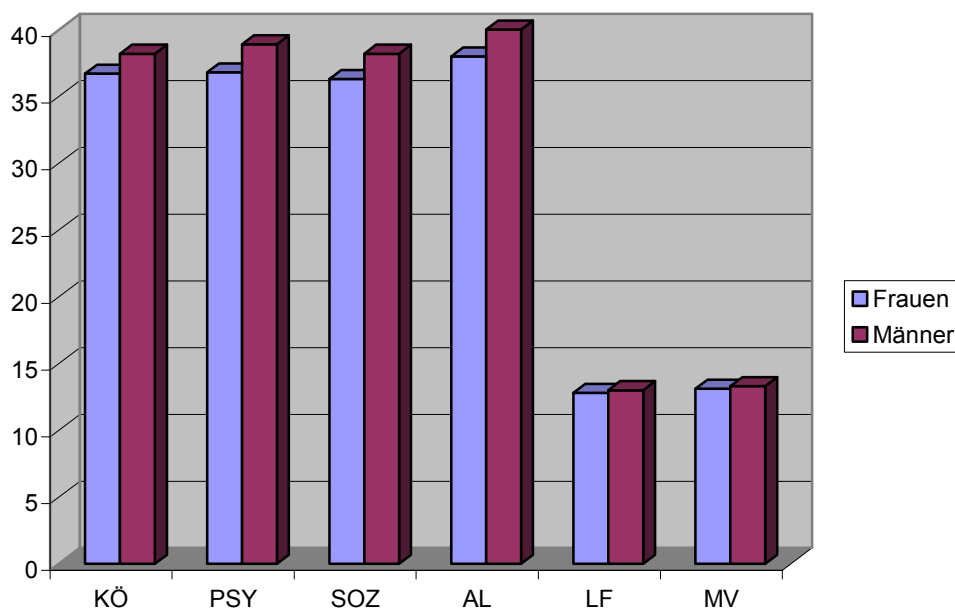
**Tab. 3-30:** Mittelwerte und Standardabweichungen der AL Subskala 6 (medizinische Versorgung) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie (N = 282)

	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	13.18 $\pm$ 1.79	14.00	7/ 15	8.241	3	0.041
nach 3 Monaten	13.01 $\pm$ 1.85	13.00	5/ 15			
nach 6 Monaten	13.05 $\pm$ 1.97	14.00	6/ 15			
nach 12 Monaten	13.21 $\pm$ 1.89	13.00	4/ 15			

### 3.3.2. Ergebnisse des Fragebogens AL nach Geschlecht

Zur besseren Übersicht werden hier die Mittelwerte des Gesamtscores und aller Subskalen des Alltagsleben- Fragebogens der weiblichen und männlichen Melanompatienten vor Therapiebeginn gegenübergestellt (**Abbildung 3-30**, Erläuterungen Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis). Anschließend wird auf die relevanten Subskalen eingegangen.

**Abb. 3-30: Gegenüberstellung Mittelwerte Frauen und Männer vor Therapiebeginn AL (N ♀= 134, N ♂= 147)**

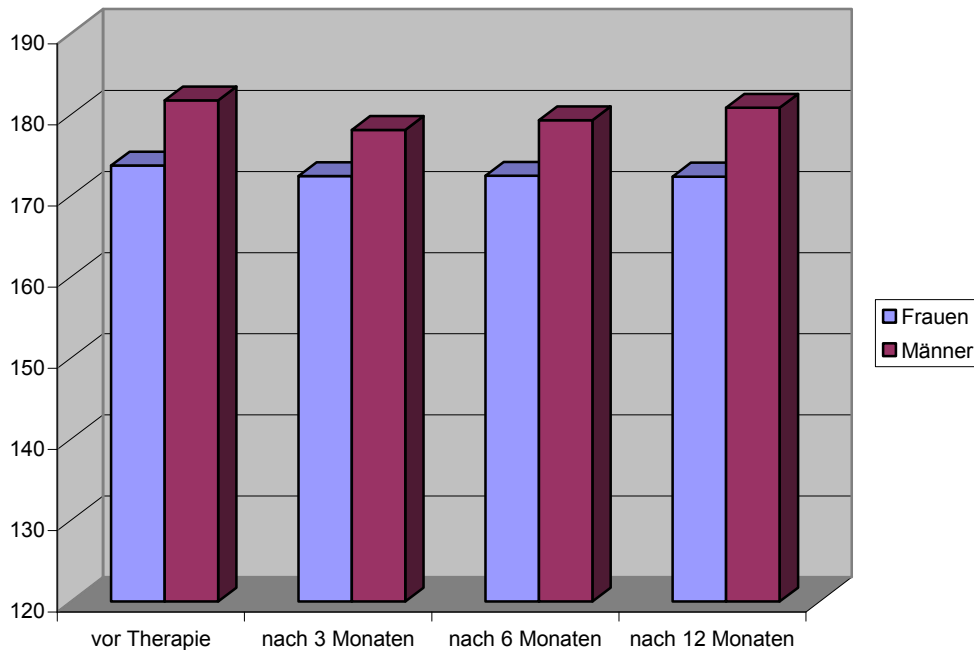


Der Verlauf des AL- Gesamtscores der Frauen und Männer änderte sich in den ersten 12 Monaten nach Therapiebeginn mit IFN-  $\alpha$  jeweils nicht signifikant.

Sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Studienteilnehmern fielen die Werte jeweils nach 6 Monaten hochsignifikant ab (Frauen:  $Z = -10.04$ ,  $p < 0.001$ , Männer:  $Z = -10.23$ ,  $p < 0.001$ ) (**Abbildung 3-31, Tabelle 3-31**).

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern beim Vergleich der Werte zu den Einzelzeitpunkten, obwohl die Frauen zu allen Zeitpunkten niedrigere Werte als die Männer vorwiesen.

**Abb. 3-31: Alltagsleben Gesamtscore (N ♀= 134, N ♂= 147)**

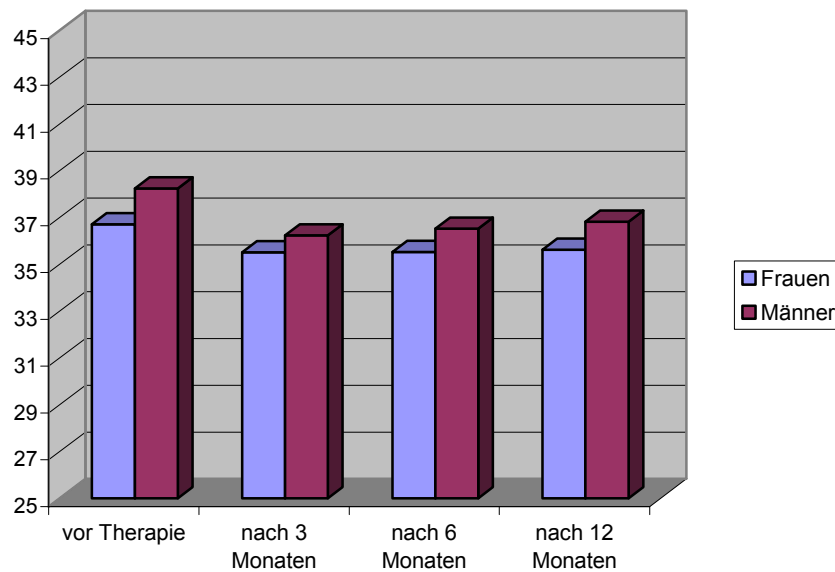


**Tab. 3-31: Mittelwerte und Standardabweichungen des AL Gesamtscores der Frauen (N= 134) und Männer (N= 147) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ -Therapie**

Frauen	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	173.70 $\pm$ 30.91	180.00	83/ 210	0.993	3	0.803
nach 3 Monaten	172.40 $\pm$ 30.97	179.50	75/ 210			
nach 6 Monaten	172.45 $\pm$ 31.67	176.50	71/ 210			
nach 12 Monaten	172.35 $\pm$ 33.41	178.00	46/ 211			
Männer	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	181.74 $\pm$ 24.74	188.00	104/ 210	4.083	3	0.253
nach 3 Monaten	178.10 $\pm$ 25.82	181.00	94/ 210			
nach 6 Monaten	179.29 $\pm$ 25.94	185.00	93/ 210			
nach 12 Monaten	180.83 $\pm$ 26.61	186.00	98/ 210			

In Subskala 1 „Körper“ starteten Männer mit signifikant höheren Werten als Frauen ( $Z = -1.99$ ,  $p = 0.047$ ) und zeigten im Gegensatz zu letzteren einen hochsignifikanten Verlaufsunterschied ( $\chi^2 = 17.284$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0.001$ ). Dieser geht zurück auf den gegenüber Frauen stärkeren Abfall der Werte in den ersten drei Monaten. Dennoch blieben die Werte der Männer deskriptiv über den gesamten Therapieverlauf höher als die Werte der Frauen (**Abbildung 3-32, Tabelle 3-32**).

**Abb. 3-32: Alltagsleben Subskala 1 Körper (N ♀= 134, N ♂= 147)**

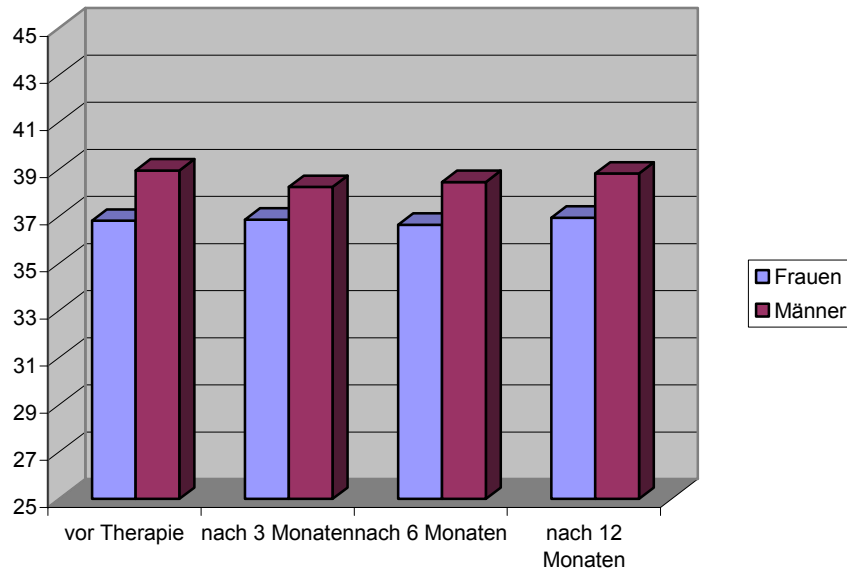


**Tab. 3-32: Mittelwerte und Standardabweichungen der AL Subskala 1 (Körper) der Frauen (N= 134) und Männer (N= 147) im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Therapie**

Frauen	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	36.71 $\pm$ 6.45	38.00	20/ 45	4.527	3	0.210
nach 3 Monaten	35.51 $\pm$ 7.14	37.00	15/ 45			
nach 6 Monaten	35.53 $\pm$ 7.46	36.00	13/ 45			
nach 12 Monaten	35.62 $\pm$ 7.28	37.00	15/ 45			
Männer	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	38.24 $\pm$ 5.78	40.00	18/ 45	17.284	3	0.001
nach 3 Monaten	36.24 $\pm$ 6.52	37.00	17/ 45			
nach 6 Monaten	36.52 $\pm$ 6.58	37.00	18/ 45			
nach 12 Monaten	36.82 $\pm$ 6.58	38.00	17/ 45			

In Subskala 2 „Psyche“ zeigte sich bei den Frauen und Männern jeweils keine signifikante Veränderung der Werte im Verlauf des ersten Therapiejahres. Auch zwischen den einzelnen Zeitpunkten konnten weder bei den Frauen, noch bei den Männern signifikante Werte gefunden werden. Allerdings hatten die Studienteilnehmerinnen zu den Zeitpunkten vor Therapie (Z= -2.12, p= 0.034), nach 6 (Z= -2.03, p= 0.043) und nach 12 Monaten (Z= -2.14, p= 0.032) signifikant niedrigere Werte als die Männer (**Abbildung 3-33, Tabelle 3-33**).

**Abb. 3-33: Alltagsleben Subskala 2 Psyche (N ♀= 134, N ♂= 147)**



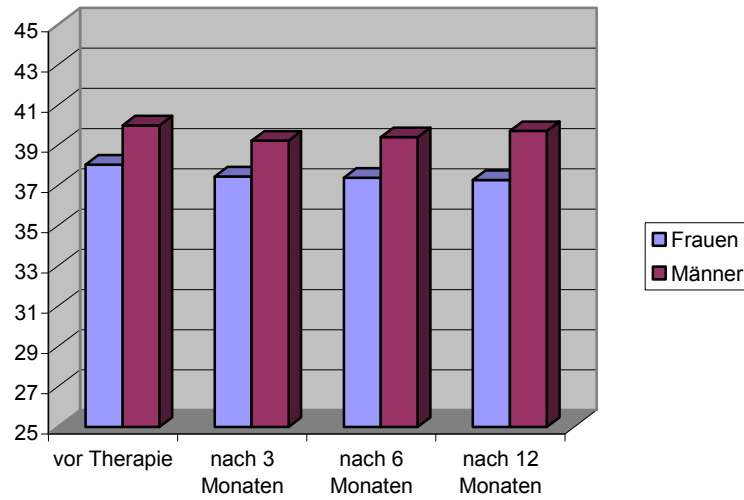
**Tab. 3-33: Mittelwerte und Standardabweichung der AL Subskala 2 (Psyche) der Frauen (N= 134) und Männer (N= 147) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ - Therapie**

Frauen	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	36.81 $\pm$ 7.74	39.00	7/ 45	1.871	3	0.600
nach 3 Monaten	36.86 $\pm$ 7.24	38.00	11/ 45			
nach 6 Monaten	36.64 $\pm$ 7.32	37.00	11/ 45			
nach 12 Monaten	36.94 $\pm$ 7.38	38.50	12/ 45			
Männer	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	38.95 $\pm$ 5.82	40.00	18/ 45	6.671	3	0.083
nach 3 Monaten	38.25 $\pm$ 5.93	39.00	20/ 45			
nach 6 Monaten	38.46 $\pm$ 6.08	39.00	19/ 45			
nach 12 Monaten	38.82 $\pm$ 6.17	40.00	20/ 45			

In Subskala 3 „Alltag“ veränderten sich die Mittelwerte weder bei den Frauen noch bei den Männern signifikant. Auch zwischen den einzelnen Zeitpunkten zeigte sich jeweils und im Vergleich der Geschlechter kein signifikanter Unterschied. In Subskala 4 „Sozialleben“ findet sich weder bei den Frauen noch bei den Männern eine signifikante Änderung des Verlaufes der Werte. Im Vergleich der Geschlechter zeigten sich bei den Frauen zum Zeitpunkt nach 12 Monaten der Interferon- Therapie signifikant niedrigere Werte als bei den Männern ( $Z = -2.50$ ,  $p = 0.012$ ) (Abbildung 3-34, Tabelle 3-34).



**Abb. 3-34: Alltagsleben Subskala 4 Sozialleben (N ♀ = 134, N ♂ = 147)**



**Tab. 3-34: Mittelwerte und Standardabweichung der AL Subskala 4 (Sozialleben) der Frauen (N = 134) und Männer (N = 147) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ -Therapie**

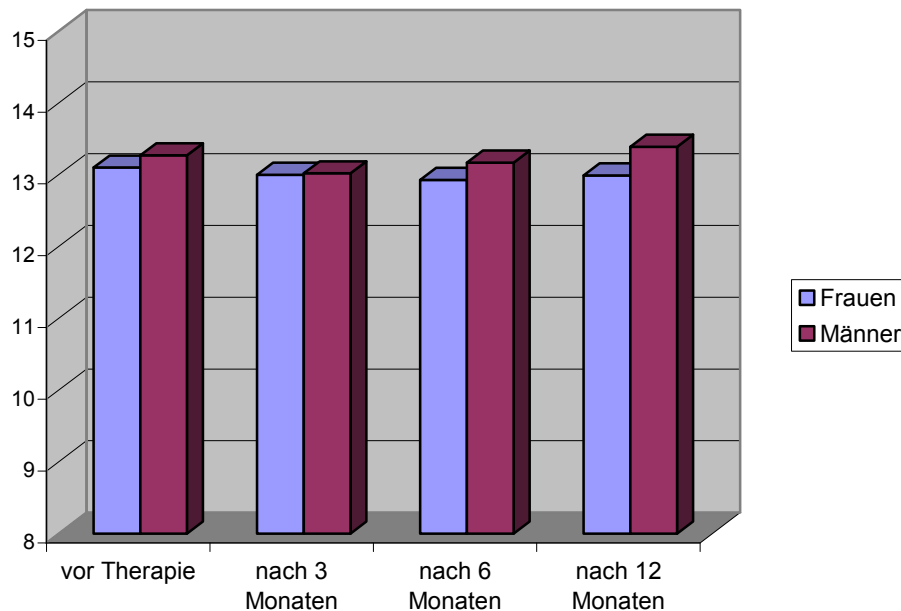
<b>Frauen</b>	<b>M <math>\pm</math> SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min./ Max.</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>df</b>	<b>p-Wert</b>
vor Therapie	38.03 $\pm$ 7.67	40.00	12/ 45	2.644	3	0.450
nach 3 Monaten	37.45 $\pm$ 7.50	40.00	17/ 45			
nach 6 Monaten	37.38 $\pm$ 7.66	40.00	14/ 45			
nach 12 Monaten	37.27 $\pm$ 7.83	38.50	9/ 45			
<b>Männer</b>	<b>M <math>\pm</math> SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min./ Max.</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>df</b>	<b>p-Wert</b>
vor Therapie	39.99 $\pm$ 5.56	41.00	15/ 48	4.570	3	0.206
nach 3 Monaten	39.22 $\pm$ 5.84	41.00	19/ 45			
nach 6 Monaten	39.40 $\pm$ 5.63	41.00	20/ 45			
nach 12 Monaten	39.71 $\pm$ 6.02	42.00	11/ 45			

In Subskala 5 „Lebensfreude“ konnte weder bei den weiblichen noch bei den männlichen Studienteilnehmern eine signifikante Veränderung im Verlauf gefunden werden. Auch zwischen den einzelnen Zeitpunkten zeigte sich jeweils und im Vergleich der Geschlechter kein signifikanter Unterschied.

In Subskala 6 (medizinische Versorgung) konnte nur bei den männlichen Studienteilnehmern ein signifikanter Verlauf im Sinne eines Anstieges der Werte gezeigt werden ( $\chi^2= 8.881$ ,  $df= 3$ ,  $p= 0.031$ ) (**Abbildung 3-35, Tabelle 3-35**). Hier finden sich zum Zeitpunkt nach 12 Monaten Therapie signifikant höhere Werte als nach 3 Monaten ( $Z= -2.77$ ,  $p= 0.006$ ).

Zwischen den weiblichen und männlichen Studienteilnehmern konnte kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Werte zu den Einzelzeitpunkten festgestellt werden.

**Abb. 3-35: Alltagsleben Subskala 6 medizinische Versorgung (N ♀= 133, N ♂=147)**



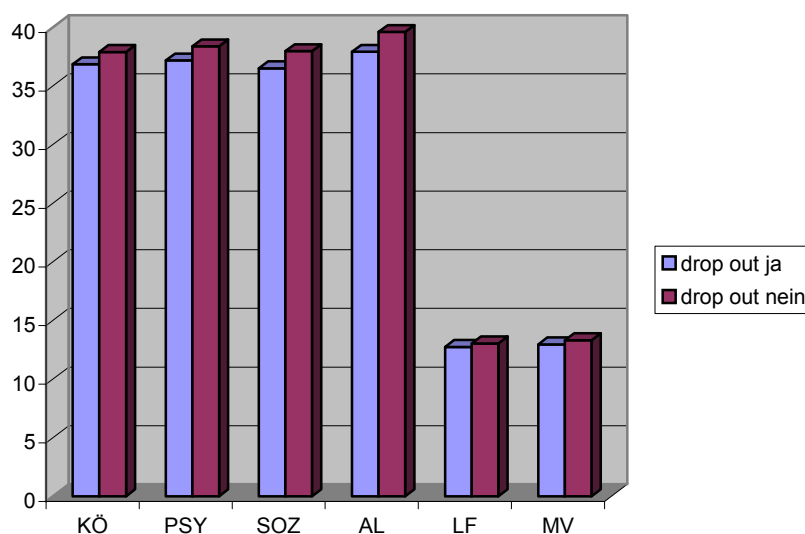
**Tab. 3-35: Mittelwerte und Standardabweichung der AL Subskala 6 (medizinische Versorgung) der Frauen (N = 134) und Männer (N = 147) im Verlauf der IFN-  $\alpha$ -Therapie**

Frauen	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	13.10 $\pm$ 1.90	14.00	7/ 15	1.005	3	0.800
nach 3 Monaten	13.00 $\pm$ 1.78	13.00	5/ 15			
nach 6 Monaten	12.93 $\pm$ 2.07	14.00	6/ 15			
nach 12 Monaten	12.99 $\pm$ 2.10	13.00	4/ 15			
Männer	M $\pm$ SD	Median	Min./ Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	13.27 $\pm$ 1.68	13.00	8/ 15	8.881	3	0.031
nach 3 Monaten	13.02 $\pm$ 1.92	13.00	5/ 15			
nach 6 Monaten	13.17 $\pm$ 1.89	14.00	7/ 15			
nach 12 Monaten	13.39 $\pm$ 1.67	14.00	8/ 15			

### 3.3.3. Vergleich Ergebnisse Alltagsleben Baseline Fragebogen: drop out vs. protokollgerecht

Der Vergleich der Ergebnisse des Alltagsleben Baseline Fragebogen erbrachte deutliche Unterschiede zwischen den Therapieabbruchern und den protokollgerecht verlaufenden Patienten (**Tabelle 3-36, Abbildung 3-36**, Abkürzungen s. Verzeichnis):

**Abb. 3-36: AL- Baseline Mittelwerte drop out (N= 250) vs. protokollgerecht (N= 425)**



**Tab. 3-36: Mittelwerte AL Fragebogen drop out ja (N= 250) vs. drop out nein (N= 425)**

Skalen Fragebogen Alltagsleben	drop out ja (N= 250)	drop out nein (N= 425)
Körper (KÖ)	36.85	37.89
Psyche (PSY)	37.17	38.37
Sozialleben (SOZ)	36.51	37.96
Alltag (AL)	37.91	39.6
Lebensfreude (LF)	12.75	13.04
Medizinische Versorgung (MV)	12.96	13.32

Bis auf die Subskala Lebensfreude zeigten alle Subskalen des Alltagsleben Fragebogen signifikante Unterschiede zwischen den genannten Gruppen: Die Lebensqualität der Patienten, die im Verlauf die Therapie abgebrochen haben, war bereits vor Therapie in den Bereichen Körper ( $p= 0,010$ ), Psyche ( $p= 0,039$ ), Alltag ( $p= 0,026$ ), Sozialleben ( $p= 0,013$ ) und medizinische Versorgung ( $p= p= 0,013$ ) signifikant schlechter als die der Nicht- Therapieabbrecher.

## 4. Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Fragebögen Alltagsleben und QLQ- C30 interpretiert und mit dem aktuellen Wissensstand im Bereich der onkologischen Lebensqualitätsforschung verglichen. Besondere Unterschiede zwischen den Geschlechtern sollen erklärt und gedeutet werden. Ebenfalls findet eine Interpretation der Ergebnisse im Vergleich mit Referenzwerten statt. Anschließend folgt der Vergleich beider Baseline Fragebögen der Patienten, die die Therapie protokollgerecht durchlaufen haben versus die der Patienten, die im Therapieverlauf aus der Studie ausgeschieden sind. Nach kritischer Betrachtung des Studienaufbaus und der Methoden werden zuletzt Schlussfolgerungen für die psychiatrischen psychopharmakologischen wie auch psychotherapeutischen Therapieoptionen von Patienten mit malignem Melanom unter adjuvanter Interferon- alpha- Therapie gezogen.

### 4.1. Interpretation der Ergebnisse des Fragebogens QLQ- C30

Hier folgen die Interpretationen der Ergebnisse des Fragebogens QLQ- C30 nach Gesamtstichprobe, nach Geschlecht und anschließend nach drop out vs. nicht drop out. Die Ergebnisse der Gesamtstichprobe sowie die der weiblichen Studienteilnehmerinnen vor Therapiebeginn werden jeweils mit Referenzwerten der EORTC verglichen. Die Unterschiede sollen anschließend erklärt und gedeutet werden.

#### 4.1.1. Interpretation der Ergebnisse des QLQ- C30 der Gesamtstichprobe

In der Auswertung der Gesamtstichprobe fällt auf, dass bei fast allen signifikanten Verläufen ein „Trend“ zur Lebensqualitätsverschlechterung bzw. zum Symptomanstieg nach 3 Monaten IFN- Therapie zu verzeichnen ist, der sich in der Mehrheit der Subskalen im Therapieverlauf als rückläufig darstellt. Diese Ergebnisse stimmen mit den bisherigen Untersuchungen u. a. von Yokoyama und Kollegen überein: 90% der psychiatrischen Nebenwirkungen unter Interferon- Therapie traten in ihren Untersuchungen innerhalb der ersten 3 Monaten nach Beginn einer Interferon- Therapie auf [Yokoyama *et al.* 1996]. Auch Musselman *et al.* beschrieben bei 45% der von Ihnen untersuchten Melanompatienten innerhalb der ersten 3 Therapiemonate unter Interferon- alpha aufgetretene psychiatrische Nebenwirkungen [Musselman *et al.* 2001].

In der untersuchten Gesamtpopulation verschlechterten sich nach 3 Monaten IFN- alpha- Therapie der körperliche Zustand sowie die Erschöpftheit (Fatigue) der Patienten. Gerade die „Fatigue“ ist als Nebenwirkung von Interferon ein häufig beschriebenes Phänomen: Sie wurde bereits in den 80er Jahren u. a. von Quesada und Piper und Kollegen bei bis zu 70-100% der mit IFN behandelten Patienten beschrieben [Quesada *et al.* 1986, Piper *et al.* 1989; Valentine *et al.* 1998]. Die „CRF“ (Cancer Related Fatigue) wurde 1996 von „Fatigue Coalition“, einer multidisziplinären Gruppe aus Ärzten, Forschern und Patientenvertretern des M. D. Anderson (Texas, USA), intensiv erforscht und tritt je nach Studienlage

zwischen 15 und 90% aller Krebspatienten auf [Stasi *et al.* 2003; Cella *et al.* 2001]. Diese sehr unterschiedlichen Ergebnisse hängen vor allem mit den Diagnosekriterien der Fatigue zusammen: Anfangs wurden die Patienten per Telefon lediglich nach dem Vorliegen von „Müdigkeit“ gefragt; basierend auf dieser Frage lagen die Prävalenzdaten für CRF hoch. Nach genauerer Definition der CRF (Vorschlag ICD- 10 Kriterien; **Tabelle 4-1**) sank die Prävalenz auf 17% der befragten Tumorpatienten [Curt *et al.* 2000; Vogelzang *et al.* 1997; Cella *et al.* 1998]. Bis heute kam es lediglich zu diesem Vorschlag der ICD- 10- Kriterien der CRF, was die Schwierigkeit der Erfassung der Fatigue unterstreicht.

**Tab. 4-1: Vorgeschlagene ICD-10 Kriterien für CRF [Cella *et al.* 1998]**

<b>≥6 der folgenden Symptome waren fast/ täglich während derselben 2-wöchigen Periode im letzten Monat vorhanden und mindestens eines der Symptome (A1) ist eine signifikante Fatigue</b>	
<b>A1</b>	Signifikante Erschöpfung, verminderte Energie oder vermehrte Verweilpausen, unproportional zu bisherigen Aktivitätslevel- Veränderungen
<b>A2</b>	Beschwerden genereller Müdigkeit oder Schwere der Glieder
<b>A3</b>	Verminderte Konzentration oder Aufmerksamkeit
<b>A4</b>	Verminderte/s Motivation oder Interesse, sich in Alltagsaktivitäten zu engagieren
<b>A5</b>	Schlaflosigkeit oder vermehrtes Schlafbedürfnis (Hypersomnie)
<b>A6</b>	Erfahrung eines nicht erfrischenden, nicht erholsamen Schlafs
<b>A7</b>	Größere Anstrengung um Inaktivität zu überwinden
<b>A8</b>	Beschriebene emotionale Reaktionen (z.B. Traurigkeit, Frustration, Irritabilität) während Erschöpfungszuständen
<b>A9</b>	Schwierigkeit durch Erschöpfungsgefühle, alltägliche Aufgaben zu meistern
<b>A10</b>	Erworbene Probleme des Kurzzeitgedächtnisses
<b>A11</b>	Unwohlsein nach körperlicher Belastung während mehrerer Stunden
<b>B</b>	Symptome verursachen klinisch signifikanten Stress oder Verschlechterungen in sozialen, Freizeit- oder anderen wichtigen Funktionsbereichen
<b>C</b>	Bestehender Nachweis aus der Anamnese, körperlichen oder laborchemischen Untersuchungen, dass die Symptome durch Krebs oder dessen Therapie entstanden sind
<b>D</b>	Die Symptome sind nicht vorrangig eine Folge von komorbiden psychiatrischen Erkrankungen wie Major depression, Somatisierungsstörung, somatoforme Störungen oder Delirium

Auch die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Diarrhoe nahmen nach Beginn der Therapie zu. Alle genannten Einschränkungen bzw. Symptome besserten sich jedoch im Therapieverlauf. Diese Symptome der Lebensqualitätsbeeinträchtigung treten allgemein häufig ( $\geq 1/100$  bis  $<1/10$ ) (siehe auch Tabelle 1-5) während einer Interferon- Therapie als Nebenwirkung auf [Roche 2007].

Eine Ausnahme ist bei den Subskalen der kognitiven Funktion und dem Symptom der Dyspnoe zu finden: Die kognitiven Beeinträchtigungen zeigten eine Verschlechterung der Werte nach 3 Monaten Therapie, die sich bis nach 12 Monaten jedoch nicht als rückläufig darstellte. Auch Valentine und Kollegen stellten

unter IFN- Therapie Einschränkungen im kognitiven Bereich fest: Es kam zu kognitiver Verlangsamung, Gedächtnisverlust und Reduktion des zielgerichteten Verhaltens [Valentine *et al.* 1998]. In der Übersichtsarbeit von Minsini und Kollegen konnten in verschiedenen Studien, in denen IFN-  $\alpha$  eingesetzt wurde, ebenfalls Beeinträchtigungen der kognitiven Funktion nachgewiesen werden: Es traten z.B. Gedächtnis- und Konzentrationsschwierigkeiten, Sprachprobleme, Verschlechterungen der Aufmerksamkeit und mentalen Flexibilität sowie Frontallappen- und Koordinationsstörungen auf [Minsini *et al.* 2004].

Auch die subjektiv empfundene Atemnot verstärkte sich durch die IFN- alpha- Therapie. Hier zeigte sich ebenso eine steigende Tendenz im Verlauf; die Werte erreichten nach 12 Monaten Therapie ihr Maximum. Interessant wäre hier (Subskala Dyspnoe), wie in Subskala 4 (kognitive Funktion), der weitere zeitliche Verlauf dieser Symptome, um einschätzen zu können, ob sich diese Beeinträchtigungen im Verlauf noch als regredient oder weiter progredient darstellen. In der Literatur ist eine Verschlechterung der Dyspnoe unter IFN-  $\alpha$ - Therapie bisher nicht explizit beschrieben worden; auch in der Fachinformation taucht dies in den Nebenwirkungen nicht auf. Hier ist lediglich gelegentlicher Brustschmerz (gelegentlich:  $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ) beschrieben worden [Roche 2007].

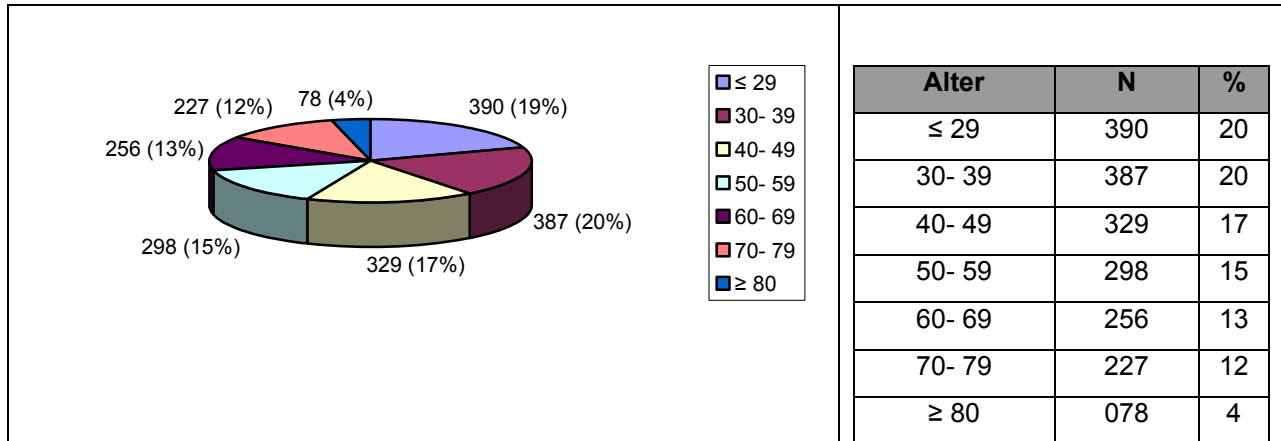
Nach Auswertung des QLQ- C30 scheinen die Bereiche der Rollenfunktion, des emotionalen Empfindens und des sozialen Umfeldes durch die Interferon- Therapie unbeeinträchtigt. Ebenso von Einschränkungen ausgespart blieben der allgemeine Gesundheitszustand, die Lebensqualität an sich, Obstipationsbeschwerden und finanzielle Schwierigkeiten. Hier ist überraschend, dass die Patienten trotz Angabe von Einschränkungen in den bereits genannten Bereichen der Lebensqualität die direkte Frage nach der Beeinträchtigung der Lebensqualität verneinten. Diese paradoxe Einschätzung der eigenen Lebensqualität wurde bereits von Herschbach und Kollegen beschrieben: Sie verglichen die allgemeine Lebensqualität von insgesamt 10712 Patienten aus 30 unterschiedlichen Studien und unterschiedlichen Diagnosegruppen miteinander [Herschbach 2002]. Die Ergebnisse wurden im Anschluss mit der deutschen Durchschnittsbevölkerung verglichen (repräsentative Normstichprobe aus 2534 Personen). Als Messinstrument dienten die Fragen zu Lebenszufriedenheit- Modulen FLZ M (Questions on Life Satisfaction). In der von Herschbach durchgeführten Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Melanompatienten (hier vor OP) ihre Lebensqualität sogar höher einstufen, als der deutsche Durchschnittsbürger (s. auch Abbildung 1-5 Einleitung). Diese Erscheinung wurde als „Zufriedenheitsparadox“ beschrieben [Henrich und Herschbach 2000]. Es ist davon auszugehen, dass es durch verschiedene Copingstrategien (hier Verdrängung) zu dieser paradoxen Einschätzung der Lebensqualität kommt. In der Literatur wurden entsprechende Copingstrategien bei Melanompatienten zum Beispiel von Trask *et al.* beschrieben. Trask fand bei Melanompatienten (Stadien I- III) ausgeprägte Coping- Strategien, die sich bei der Beantwortung von Selbstbeantwortungs- Fragebögen durch das Ankreuzen niedriger Stress- Werte zeigten. Besonders bei diesen Patienten fand man eine Verminderung der Lebensqualität. Eine kurzzeitige kognitive Verhaltenstherapie zeigte sich als erfolgreiche Therapieoption zur Verbesserung der Lebensqualität der Melanom- Patienten: Dadurch konnte Stress vermindert und Lebensqualität verbessert werden [Trask *et al.* 2001, Trask *et al.* 2003, Soellner *et al.* 1998].

Ähnliche Ergebnisse zeigten auch die Untersuchungen von Rataj und Kollegen: Sie untersuchten den Einfluss einer adjuvanten Interferon- alpha- 2b- Therapie bei 110 Melanompatienten (nach Radikal- OP) auf deren Lebensqualität (Messinstrument EORTC QLQ- C30). Sie fanden einen signifikant negativen Einfluss auf das körperliche Befinden, geistige Gesundheit und das Sozialleben. Noch mehr zeigte sich der emotionale Zustand der Patienten während der Therapie angegriffen; auch verstärkten sich somatische Symptome bei den Patienten. Das Familien- und Sozialleben wurde signifikant negativ beeinflusst. Erstaunlicherweise befanden die Patienten, trotz all dieser Nebenwirkungen- bzw. Erscheinungen, ihre Lebensqualität aber ebenso wie die Melanompatienten dieser Untersuchung für gut [Rataj *et al.* 2005].

#### 4.1.2. Vergleich der Ergebnisse des QLQ- C30 der Gesamtpopulation mit Referenzwerten

Hier werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation den Referenzwerten der EORTC Quality of Life Study Group gegenübergestellt [Fayers 2001]. Als Referenzpopulation wurden 1965 norwegische Personen herangezogen. Darunter befanden sich 1016 Frauen (52%) und 949 Männer (48%). Die Altersverteilung der jeweiligen Referenzpopulation ist **Abbildung 4-1** zu entnehmen.

**Abb. 4-1: Altersverteilung Referenzpopulation EORTC (N= 1965)**



Es fällt auf, dass die von uns untersuchten Patienten vor Therapiebeginn in 2 der 5 funktionalen Subskalen höhere Werte als die Referenzpopulation angaben (siehe **Tabelle 4-2**): Diese sind die Skalen der körperlichen und kognitiven Funktion. Das bedeutet, dass die Melanompatienten ihre Funktionsfähigkeit im Bereich der körperlichen und kognitiven Belastung höher als die Referenzpopulation einschätzten. In den übrigen funktionalen Skalen gaben die Melanompatienten, wie erwartet, niedrigere Werte, also niedrigere Lebensqualität an.

In den Symptomskalen gaben die untersuchten Patienten überraschenderweise nur bei den Symptomen der Schlaflosigkeit und finanzielle Schwierigkeiten höhere Werte, also eine stärkere Symptomausprägung als die Referenzpopulation an. In allen übrigen Symptomskalen lagen die Werte der Melanompatienten



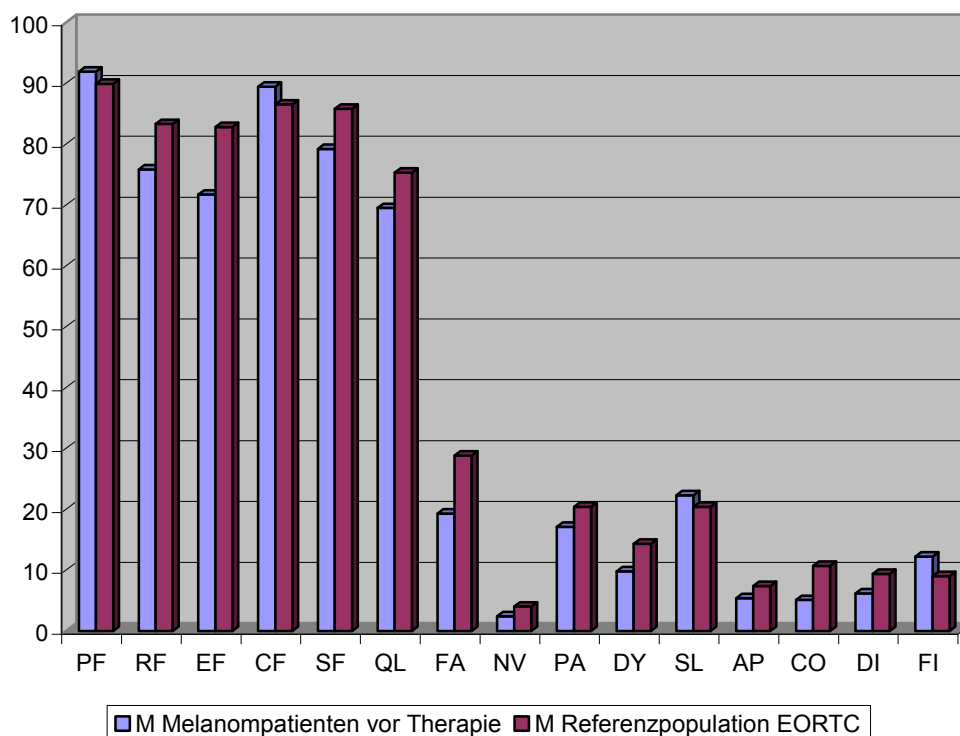
überraschenderweise unter denen der Referenzpopulation; sie litten also weniger unter den übrigen Symptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe) als die Referenzpopulation.

Im Vergleich mit der Referenzpopulation fällt also erneut das bereits beschriebene Phänomen der paradoxen Zufriedenheit bei Melanompatienten auf [Herschbach 2002] (**Abbildung 4-2, Tabelle 4-2**, Erklärungen Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis).

**Tab. 4-2: Gegenüberstellung Ergebnisse Melanompatienten (vor Therapiebeginn) mit Referenzwerten EORTC**

Subskala	M Dissertation vor Therapie	M Referenzpopulation
1 physical functioning	91.9	89.9
2 role functioning	75.8	83.3
3 emotional functioning	71.7	82.8
4 cognitive functioning	89.4	86.5
5 social functioning	79.2	85.8
6 quality of life	69.5	75.3
7 fatigue	19.3	28.8
8 nausea and vomiting	02.4	04.0
9 pain	17.1	20.4
10 dyspnoea	09.8	14.3
11 insomnia	22.3	20.4
12 appetite loss	05.4	07.4
13 constipation	05.1	10.7
14 diarrhoea	06.2	09.4
15 financial difficulties	12.2	09.0

**Abb. 4-2: Gegenüberstellung Ergebnisse QLQ- C30 (vor Therapiebeginn) mit Referenzwerten EORTC**



#### 4.1.3. Interpretation der Ergebnisse des QLQ- C30 nach Geschlecht

Bei der Auswertung der Ergebnisse der Studienteilnehmer im Vergleich der Geschlechter zeigten sich Unterschiede in verschiedenen Funktionalitätsbereichen und Symptomausprägungen. Auffällig war, dass die Werte der Frauen in den funktionalen Skalen (wenn signifikant verändert) stets unter denen der Männer lagen, das heißt, dass die weiblichen Studienteilnehmerinnen hier eine Einbuße an Lebensqualität aufwiesen. Gleichsinnig verhielten sich die Symptomausprägungen: Hier litten ebenfalls die Frauen unter größeren Einschränkungen als die Männer (Ausnahme: Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten).

Bisher gibt es keine Studie, die sich ausdrücklich mit der Geschlechterverteilung der psychischen Nebenwirkungen von Melanompatienten unter adjuvanter Interferon- alpha- Therapie auseinandersetzt. Diese Fragestellung wurde bisher ausführlicher bei Hepatitis C Patienten unter IFN- Therapie erforscht; mehrfach konnte das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für die Entstehung z. B. depressiver Episoden eruiert werden [Fontana et al 2002; Gohier et al. 2003, Koskinas et al. 2002]. Jedoch liegen diverse andere Studien vor, die diesem Ergebnis widersprechen [Bonaccorso et al. 2002a+b; Kraus et al. 2003; Miyaoka et al. 1999]. Blum et al. fanden bei Melanompatienten in der ambulanten Nachsorge unter anderem Angst und Depression als leitende Prädiktoren für die psychosoziale Belastung der Patienten. Als „Belastungs- Risiko- Patient“ wurde nach Auswertung der Ergebnisse definiert: Weiblich, 40-59 Jahre,

geschieden/ verwitwet, getrennt/ alleine lebend [Blum *et al.* 2003]. Raison und Kollegen konnten ebenfalls eine stärkere Anfälligkeit bei Frauen für affektive Störungen und Angststörungen nachweisen [Raison *et al.* 2005]. Thomé und Hallberg konnten bei Krebspatienten im Geschlechtervergleich ebenso eine erhöhte Vulnerabilität bezüglich einer Lebensqualitätsverschlechterung bei Frauen feststellen [Thomé und Hallberg 2004].

Die weiblichen Studienteilnehmerinnen litten nach Beginn der Interferon- alpha- Therapie verstärkt unter körperlichen Funktionseinbußen. Im Verlauf der Therapie stabilisierte sich der Zustand. Auch bei den männlichen Studienteilnehmern zeigte sich dieser Trend. Verglichen mit den Männern war jedoch die selbst eingeschätzte körperliche Verfassung der Frauen besonders vor Therapiebeginn und nach 6 Monaten schlechter.

Die Rollenfunktion blieb bei beiden Geschlechtern unbeeinflusst.

Im Bereich der emotionalen Belastungen zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern, wenn auch die Verläufe für sich nicht signifikant verändert erschienen: Die Frauen fühlten sich vor Beginn der Therapie und im Verlauf deutlich emotional belasteter als die Männer. Bei beiden Geschlechtern zeigte sich auch hier eine Verschlimmerung nach Beginn der Therapie, die sich im Verlauf des ersten Therapiejahres stabilisierte.

Die Interferon- Therapie wirkte sich bei beiden Geschlechtern stark auf die Konzentrationsfähigkeit und das Gedächtnis aus: Die Frauen waren zwar bereits vor Therapie eingeschränkter als die Männer, bei beiden Geschlechtern verschlechterte sich jedoch die Konzentration und das Gedächtnis unter IFN-alpha- Therapie deutlich. Diese Ergebnisse konnten Valentine sowie Minsini und Kollegen, wie bereits beschrieben, ebenfalls zeigen (allerdings ohne expliziten Geschlechtervergleich) [Valentine *et al.* 1998; Minsini *et al.* 2004].

Der allgemeine Gesundheitszustand und die Lebensqualität an sich wurden von den männlichen und weiblichen Studienteilnehmern unter der Therapie nicht als deutlich schlechter empfunden. Besonders bei den Männern fiel aber auch hier eine Verschlechterung des Zustands nach Beginn der IFN- Therapie auf, die sich im Verlauf wieder zurückbildete.

Nach Beginn der Therapie zeigten die Frauen und Männer dieser Untersuchung deutliche Erschöpfungserscheinungen („Fatigue“). Bei beiden Geschlechtern verbesserte sich dieses Symptom nach 6 Monaten wieder etwas. Das Phänomen der Fatigue bei Tumorpatienten wurde bereits ausführlich diskutiert [Quesada *et al.* 1986, Piper *et al.* 1989; Valentine *et al.* 1998], jedoch konnte in der Literatur bisher keine Angabe zu Unterschieden zwischen den Geschlechtern gefunden werden.

Bei beiden Geschlechtern fiel eine gleichsinnige Symptomverschlechterung nach Therapiebeginn auf, die sich mit Übelkeit und Erbrechen äußerte.

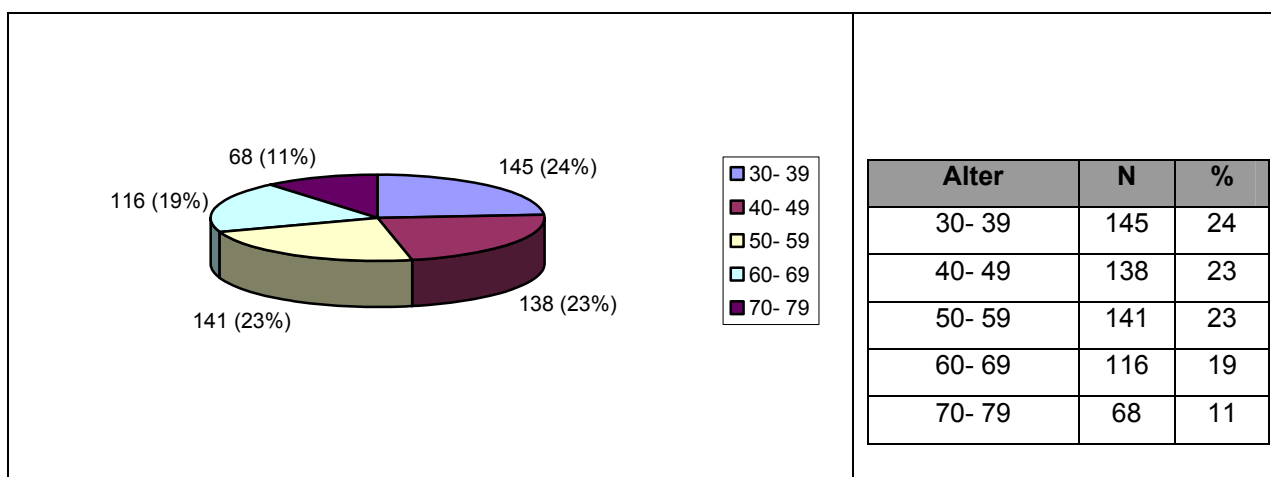
Unter Schmerzen (als Nebenwirkung der IFN Therapie hier vor allem Gliederschmerzen denkbar) litten zu allen untersuchten Zeitpunkten Frauen mehr als Männer. Besonders nach dem ersten Therapiejahr fiel hier ein deutlicher Unterschied auf. Bei beiden Geschlechtern verschlechterte sich die Schmerzsymptomatik unter der Therapie. Auch unter Atemnot litten die Frauen etwas mehr als die Männer; bei beiden verschlimmerte sich die Atemnot unter der Therapie. Schlaflosigkeit gaben sowohl Männer als auch Frauen im Laufe des ersten Therapiejahres mit steigender Tendenz an. Besonders die männlichen Studienteilnehmer beklagten nach Therapiebeginn Appetitverlust (am deutlichsten nach 3

Monaten). Bei beiden Geschlechtern verbesserte sich der Appetit im Laufe der Therapie wieder. An Obstipation litten nur die Frauen, und zwar bereits vor Therapiebeginn mit leichtem Abflachen der Symptome während des Therapieverlaufes und einer Verschlechterung über den Vorbefund hinaus nach einem Jahr Interferon- Therapie. Hier lag auch im Vergleich zwischen den Geschlechtern der einzige Unterschied vor: Verstopfung war bei Frauen ausgeprägter aufgetreten. Auch Diarrhoen kamen im Verlauf der Therapie gehäuft und mit steigender Tendenz vor, allerdings bei beiden Geschlechtern. Da die beschriebene Magen- Darm- Problematik (Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe) bei beiden Geschlechtern nach Beginn der Therapie einsetzte, müssen neben einer psychosomatischen Komponente auch direkte Nebenwirkungen durch IFN- alpha in Betracht gezogen werden. Gelegentlich kommt es laut Fachinformation unter der Therapie mit IFN zu Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen; Diarrhoen und Obstipation wurden bisher nicht explizit beschrieben [Roche 2007].

#### 4.1.4. Vergleich der Ergebnisse des QLQ- C30 der weiblichen Population mit Referenzwerten

Hier werden die Ergebnisse der weiblichen Studienteilnehmer (jeweils vor Therapiebeginn) den Referenzwerten der EORTC Quality of Life Study Group gegenübergestellt [Fayers 2001]. Als Referenzpopulation für die weiblichen Melanompatienten gilt eine randomisierte Stichprobe dänischer Frauen (N= 608). Die Altersverteilung ist der **Abbildung 4-3** zu entnehmen.

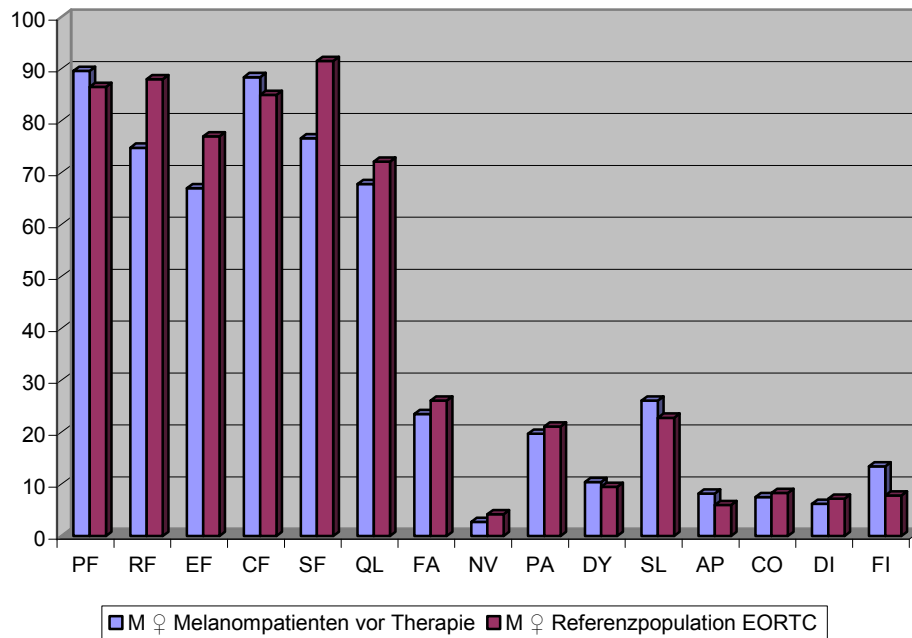
**Abb. 4-3: Altersverteilung Referenzpopulation EORTC (♀N= 608)**



**Tab. 4-3: Gegenüberstellung Ergebnisse (Frauen vor Therapiebeginn) und Referenzwerte Dänische Frauen EORTC QLQ- C30**

<b>Subskala</b>	<b>M Dissertation vor Therapie</b>	<b>M Referenzpopulation</b>
1 physical functioning	89.6	86.5
2 role functioning	74.8	88.0
3 emotional functioning	67.0	77.0
4 cognitive functioning	88.4	85.0
5 social functioning	76.6	91.5
6 quality of life	67.8	72.1
7 fatigue	23.5	26.1
8 nausea and vomiting	02.7	04.2
9 pain	19.7	21.1
10 dyspnoea	10.4	09.5
11 insomnia	26.1	22.8
12 appetite loss	08.2	06.0
13 constipation	07.5	08.3
14 diarrhoea	06.2	07.2
15 financial difficulties	13.4	07.8

**Abb. 4-4: Gegenüberstellung Ergebnisse (Frauen vor Therapiebeginn) und Referenzwerte Dänische Frauen EORTC QLQ-C 30**



Die weiblichen Melanopatienten gaben vor Therapiebeginn verglichen mit der Referenzpopulation dänischer Frauen höhere Lebensqualitätswerte in den Bereichen der körperlichen und kognitiven Funktion an; die Rollenfunktion, emotionale und soziale Funktion wurden im Vergleich als schlechter empfunden. Auch der allgemeine Gesundheitszustand sowie die Lebensqualität an sich wurden geringer eingeschätzt. Dieses Ergebnis unterscheidet sich vom Ergebnis der Gesamtpopulation; die Melanopatientinnen scheinen hier kein „Zufriedenheitsparadox“ vorzuweisen, sondern geben ihre Lebensqualität adäquat als schlechter im Vergleich mit der gesunden Referenzpopulation an [Herschbach 2002].

Höhere Werte in den Symptomskalen, also stärker ausgeprägte Symptome, lagen bei den weiblichen Studienteilnehmern in folgenden Bereichen vor: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und finanzielle Schwierigkeiten. Die Symptome Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Obstipation und Diarrhoe wurden im Vergleich überraschenderweise als weniger ausgeprägt angegeben (**Abbildung 4-4, Tabelle 4-3**, Erklärungen Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis).

#### **4.1.5. Interpretation der Ergebnisse des EORTC QLQ- C30 Baseline- Fragebogens: drop out vs. protokollgerecht**

Durch den Vergleich der Ergebnisse des EORTC QLQ- C30 Baseline Fragebogens fiel auf, dass die Patienten, die die IFN- Therapie im Verlauf abgebrochen haben, signifikant stärkere Einschränkungen der Lebensqualität in den Bereichen der emotionalen Funktionen, der Lebensqualität an sich sowie eine stärkere Symptomausprägung im Bereich Schmerzen hatten als die Patienten, die die Therapie protokollgerecht erhielten. Dies ist besonders interessant, da im Verlauf der Therapie die Frage nach Einschränkungen der Lebensqualität bzw. des globalen Gesundheitsstatus' von den Patienten stets mit äußerst niedrigen Werten angegeben wurde und sich im Verlauf auch nicht als signifikant verändert zeigte. Ebenso wurde die emotionale Funktion von den Patienten im Therapieverlauf als nicht eingeschränkt empfunden. Offenbar sind diejenigen Patienten, die sich in diesen Bereichen bereits vor Therapiebeginn eingeschränkt gefühlt haben im Verlauf aus der Studie ausgeschieden.

Die restlichen Subskalen wiesen keine Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen auf.

#### **4.2. Interpretation der Ergebnisse des Alltagsleben Fragebogens**

Zunächst folgt die Interpretation der Ergebnisse des Alltagsleben Fragebogens der Gesamtstichprobe, im Anschluss werden die Ergebnisse der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer sowie die der drop out vs. nicht drop out Patienten diskutiert. Die Ergebnisse vor Therapiebeginn werden jeweils mit Referenzwerten verglichen (Bullinger *et al.* 1993: Nierenzellkarzinom Patienten und Studenten)

##### **4.2.1. Interpretation der Ergebnisse des AL der Gesamtstichprobe**

Bei der Auswertung der Ergebnisse des Fragebogens Alltagsleben war bei der Gesamtstichprobe nur in den Bereichen „Körper“ und „medizinische Versorgung“ eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität nach 3 Monaten der IFN- Therapie festgestellt worden; diese stellte sich im Therapieverlauf als rückläufig dar. Auch hier zeigt sich der bereits beschriebene Anstieg der Symptome bzw. der Lebensqualitätsbeeinträchtigung durch IFN-  $\alpha$  nach 3 Monaten [Yokoyama *et al.* 1996; Musselman *et al.* 2001].

Laut Fachinformation für Roferon® werden als Nebenwirkung der Interferon- alpha- Therapie im somatischen Bereich sehr häufig (sehr häufig:  $\geq 1/10$ ) grippeartige Symptome wie Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost, Appetitlosigkeit Muskelschmerzen, Kopfschmerz, Gelenkschmerzen und Schwitzen beschrieben [Roche 2007]. Diese Erscheinungen wurden in der Subskala „Körper“ erfasst. Ebenso erfragt wurden Schlaf, Appetit und Gedächtnis; unter IFN- Therapie kann es laut Fachinformation bei zwei Drittel der mit Roferon® behandelten Patienten zu Appetitsverlust, sogar bei bis zu 50% zu Übelkeit kommen. Beeinträchtigungen im zentralvenösen System wie Kopfschmerzen, Neuropathie, Benommenheit, Somnolenz, Dysgeusie, Par- oder- Hypästhesie und Tremor treten gelegentlich auf. Selten genannt sind

Koma, zerebrovaskuläre Ereignisse, Konvulsionen und vorübergehende erektile Dysfunktion [Roche 2007]. Alle in der „Körper“-Skala erfragten Symptome können somit unter Interferon-Therapie verstärkt auftreten, was die Verschlechterung der Werte und somit der Lebensqualität nach Therapiebeginn erklärt.

#### 4.2.2. Vergleich der Ergebnisse des AL der Gesamtstichprobe mit Referenzwerten

Es folgt die Gegenüberstellung der Werte der Gesamtstichprobe der Melanompatienten (N= 282) zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn mit den Referenzwerten (aus Bullinger *et al.* 1993) von Nierenzellkarzinompatienten (N= 110) und Studenten (N= 350). Die Altersverteilung ist **Tabelle 4-4** zu entnehmen.

**Tab. 4-4: Vergleich Altersverteilung Gesamtstichprobe, Nierenzellkarzinom-Patienten und Studenten [aus Bullinger *et al.* 1993]**

Alter	Melanompatienten (N= 282)	Nierenzellkarzinom Patienten (N= 110)	Studenten (N= 350)
Mittelwert	52.06	59.76	23.11
SD	12.57	08.79	02.43
Min/ Max	20/ 76	38/ 84	18/ 39

**Tab. 4-5: Vergleich Mittelwerte und Standardabweichungen Fragebogen Alltagsleben Gesamtstichprobe mit Referenzwerten [aus Bullinger *et al.* 1993]**

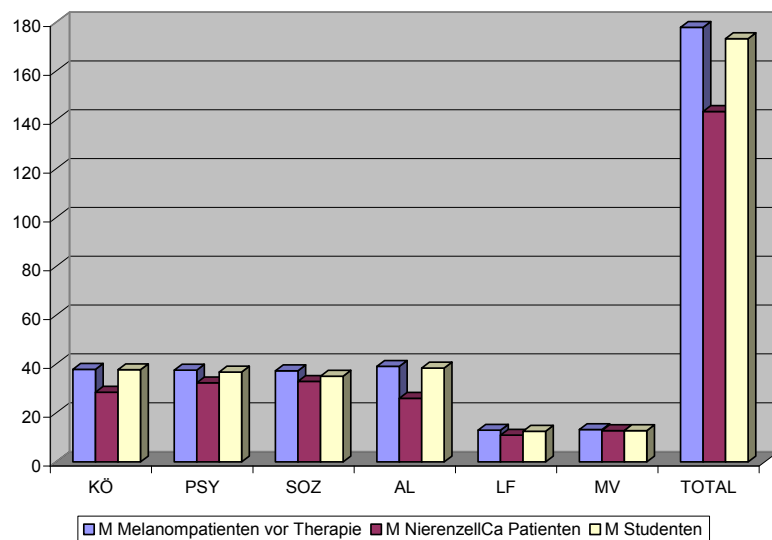
Skalen Fragebogen Alltagsleben	Melanompatienten (N= 282)	Nierenzellkarzinom Patienten (N= 110)	Studenten (N= 350)
Körper	37.93 ± 6.86	28.50 ± 7.05	37.69 ± 5.15
Psyche	37.52 ± 6.14	32.35 ± 7.72	36.80 ± 5.60
Sozialleben	37.32 ± 7.66	32.91 ± 7.07	35.05 ± 7.04
Alltag	39.06 ± 6.70	25.99 ± 9.68	38.44 ± 4.96
Lebensfreude	12.92 ± 2.24	10.92 ± 2.57	12.50 ± 2.39
Medizinische Versorgung	13.18 ± 1.79	12.81 ± 1.52	12.78 ± 2.59
<b>Gesamtscore</b>	<b>177.93 ± 28.04</b>	<b>143.48 ± 31.45</b>	<b>173.25 ± 13.34</b>

Durch die Gegenüberstellung der Mittelwerte wird deutlich, dass die untersuchte Population der Melanompatienten in allen Subskalen sowie im Gesamtscore höhere Werte als Nierenzellkarzinompatienten und auch als Studenten angaben und somit ihre Lebensqualität als höher einschätzten (**Tabelle 4-5, Abbildung 4-5** (Erklärungen Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis).



Das Ergebnis der Auswertung des AL- Fragebogens ist erneut überraschend, wenn man bedenkt, dass die Patienten mit einer derartigen Diagnose, nämlich (Haut-) Krebs, konfrontiert wurden. Wie bereits erwähnt, wurde dieses Phänomen in der Literatur bereits von Herschbach und Kollegen als Zufriedenheitsparadox beschrieben [Herschbach 2002]. Entsprechende zugrunde liegende Copingstrategien bei Melanopatienten wurden ebenfalls bereits erwähnt [Trask *et al.* 2001, Trask *et al.* 2003, Soellner *et al.* 1998].

**Abb. 4-5: Vergleich Mittelwerte AL Melanopatienten vor Therapie mit Referenzpopulationen [aus Bullinger *et al.* 1993]**



#### **4.2.3. Interpretation der Ergebnisse des AL nach Geschlecht**

Insgesamt fiel in der Auswertung des AL- Fragebogens auf, dass die Werte der weiblichen Studienteilnehmerinnen bei allen signifikanten Subskalen niedriger als die der Männer waren; die Lebensqualität der Frauen war somit stärker durch die Interferon- Therapie beeinträchtigt. Dieses Ergebnis wurde in der Literatur im Vergleich der Geschlechter bereits beschrieben und kontrovers diskutiert [Raison *et al.* 2005, Thomé and Hallberg 2004; Fontana *et al.* 2002; Gohier *et al.* 2003, Koskinas. 2002; Bonaccorso *et al.* 2002a+b; Kraus *et al.* 2003; Miyaoka *et al.* 1999; Blum *et al.* 2003].

In der „Körper“ - Subskala fühlten sich die Männer vor Therapie und im Verlauf des ersten Therapiejahres körperlich weniger eingeschränkt als die Frauen. Im Bereich „Psyche“, in dem noch konkreter nach dem Zurechtkommen mit der Erkrankung, der Selbstwahrnehmung und psychischen Einschränkungen gefragt wurde (s. Methodenteil) lag bei den weiblichen Studienteilnehmer eine größere Beeinträchtigung vor: Die Werte waren vor und im Verlauf der Therapie schlechter als die der Männer.

In der Kategorie Sozialleben, die das soziale Umfeld der Patienten betrifft (s. Methodikteil) fielen kaum Veränderungen unter der Therapie auf: Bei den Frauen lagen die Werte nach 12 Monaten niedriger als bei den Männern; insgesamt gaben jedoch beide Geschlechtern in diesem Bereich hohe Werte an, das heißt, das soziale Umfeld schien unter der Interferon- Therapie nicht beeinträchtigt zu werden. Die Bereiche Alltag und Lebensfreude zeigten bei beiden Geschlechtern keine Verschlechterung der Lebensqualität vor und während der IFN- alpha- Therapie.

#### **4.2.4. Interpretation der Ergebnisse des AL Baseline- Fragebogens: drop out vs. protokollgerecht**

Besonders eindrücklich zeigen sich die Unterschiede im Vergleich der Ergebnisse der Auswertung des Alltagsleben Baseline Fragebogen der Patienten, die die Therapie protokollgerecht durchlaufen haben verglichen mit den Therapieabbrechern: Die Patienten, die im Verlauf irgendwann aus der Studie ausgeschieden sind gaben bereits vor Therapiebeginn signifikant höhere Einschränkungen in den Bereichen Körper, Psyche, Alltag, Sozialleben und medizinische Versorgung an. Einzig der Bereich der Lebensfreude zeigte keine Unterschiede zwischen den genannten Gruppen. Dieses Ergebnis erklärt die wenig aussagekräftigen Ergebnisse des Alltagsleben Fragebogens im Therapieverlauf, da offenbar diejenigen Patienten, die unter Einschränkungen litten, im Verlauf der Interferon- alpha- Therapie aus der Studie ausgeschieden waren.

### 4.3. Kritische Betrachtung des Studienaufbaus und der Methoden

Bei kritischer Betrachtung des Studienaufbaus fällt auf, dass die in dieser Studie erzielte Zahl von 850 eingeschlossenen Melanompatienten im Vergleich zu vielen anderen Studien (s. **Tabelle 4-6**) als überdurchschnittlich hoch anzusehen ist. Auch die Zahl der während des ersten Therapiejahres durchgehend befragten Patienten (282) ist als hoch einzustufen.

**Tab. 4-6: Vergleich von Patientenzahlen in Lebensqualitätstudien bei Melanompatienten**

Autoren	Titel	N
Blum et al. 2003	Psychosoziale Belastung und subjektives Erleben von Melanompatienten in der ambulanten Nachsorge	615
Al- Shakhli et al. 2006	Psychological distress surrounding diagnosis of malignant and nonmalignant skin lesions at a pigmented lesion clinic	324
Chiarion- Sileni et al. 2003	Quality of life evaluation in a randomised trial of chemotherapy versus bio- chemotherapy in advanced melanoma patients	140
Rataj et al. 2005	Quality- of- Life Evaluation in an Interferon Therapy after Radical Surgery in Cutaneous Melanoma Patients	110
Lehto et al. 2005	Predictors of quality of life in newly diagnosed melanoma and breast cancer patients	72
Trask et al. 2003	Cognitive- Behavioural Intervention for Distress in Patients with Melanoma	48
Trask et al. 2004	Longitudinal course of depression, fatigue, and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon	16

Die breite Altersspanne und fast identische Verteilung von Frauen und Männern ist als weiterer Vorteil zu sehen.

Leider wurden bei Erhebung der Daten keine soziodemographischen Daten wie Familienstand, Berufsstand, Herkunft etc. erfasst, so dass in der anschließenden Auswertung nur mit Alter und Geschlecht der Patienten gearbeitet werden konnte. Interessant wäre die Herausarbeitung von prädiktiven Faktoren für das Vorkommen von psychiatrischen Nebenwirkungen gewesen, wie es in der Literatur bisher zum Beispiel von Capuron und Blum bisher erfolgte. Capuron und Kollegen untersuchten Melanompatienten unter IFN- $\alpha$ - Therapie in der Annahme, dass es bestimmte prädiktive Faktoren (bestehende depressive Symptomatik, krankheitsbedingte Copingstrategien, soziale Bedürftigkeit, somatische Beschwerden und Schlafqualität) gibt, die ein Auftreten von psychiatrischen Nebenwirkungen, speziell Depressionen, wahrscheinlicher machen. Interessanterweise konnten lediglich emotionale Symptome und Schlafstörungen sowie geringe soziale Unterstützung als prädiktive Faktoren bzw. Risikofaktoren für die Schwere der depressiven Symptomatik gefunden werden [Capuron *et al.* 2004].

Bei kritischer Betrachtung des Studienaufbaus fällt weiter auf, dass durch bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien eine Vorselektion der Patienten stattfand, die die Auswertung der Lebensqualität besonders beeinflusst: Es wurden nur Patienten in einem Tumorstadium mit niedrigem Risiko und guter (90-97%iger) 10- Jahres- Überlebenszeit- Prognose eingeschlossen (**Tabelle 4-7**, schraffierter Bereich). Hieraus wird ersichtlich, dass sich die gute Prognose, die den behandelten Patienten nach Entfernung des Hauttumors als bekannt vorausgesetzt wird, auf die Sicht der Patienten auf ihre Lebensqualität auswirken könnte: Die initiale Konfrontation mit dem Schreckensthema „Krebs“ und das darauf folgende Glück, in einem frühen Stadium die Krankheit mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Tumorentfernung in den Begriff bekommen zu haben, könnten eine neue Wahrnehmung der eigenen Person und des sozialen Umfeldes zur Folge haben; das eigene Leben wird als „fast verloren“ erst wieder besonders geschätzt.

**Tab. 4-7: 10- Jahres- Überlebensrate Melanompatienten [Garbe et al.2006]**

<b>Klinische Stadieneinteilung</b>		<b>10-J-Überlebensrate</b>
Stadium Ia	pT1 (0,75 mm) NO MO	97 %
Stadium Ib	pT2 (0,76 - 1,5 mm) NO MO	90 %
Stadium IIa	pT3 (1,51 - 4.0 mm) NO MO	67 %
Stadium IIb	pT4 (> 4,0 mm) NO MO	42 %
Stadium IIIa	pTIIa, pTIIb NO MO	38 %
Stadium IIIb	jedes pT N1, N2 MO	19 %
Stadium IV	jedes pT jedes N M1	3 %

pT Primärtumor, Satelliten-Metastasen , In- transit- Metastasen

N Regionäre Metastasen

M Fernmetastasen

Als weiteres Einschlusskriterium galt ein Karnofsky- Performance- Status von über 70%, das heißt, es wurden nur Patienten befragt, deren Lebensqualität von einem Fremdbeurteiler (behandelnder Arzt) als so gut eingestuft wurden, dass eine normale Aktivität zumindest mit Anstrengung möglich war (entspricht Karnofsky 80%). Dadurch fielen also Patienten mit einer von vornherein als niedrig eingestuften Lebensqualität aus der Studie und wurden nicht befragt. Dies erklärt die hohen Punktwerte in den untersuchten Fragebögen vor Beginn der Interferon- alpha- Therapie (s. o.).

Ebenfalls wurden Patienten aus der Studie ausgeschlossen, bei denen eine psychische Erkrankung vorlag, da diese eine Kontraindikation für die Behandlung mit Interferon- alpha darstellt [Roche 2007].

Als weiterer Nachteil ist zu sehen, dass vor Einschluss der Patienten kein psychiatrisches Gespräch, sondern lediglich ein Arzt- Patient- Gespräch zwischen einem Dermatologen und einem Melanompatienten geführt wurde. Somit fand keine psychiatrische Einschätzung bzw. keine Erhebung eines psychopathologischen Befundes der Melanompatienten statt. Es wurden keine Face- to- Face- Interviews zwischen einem Psychiater und Patienten geführt, die etwaige psychiatrische Probleme vor und während der Interferon- alpha- Therapie aufdecken könnten.

Bei der Auswertung der Patientendaten konnten, wie bereits erwähnt, aufgrund der zu verwendenden statistischen Tests (Friedmann und Wilcoxon) nur diejenigen Patienten im Verlauf beobachtet werden, die alle Fragebögen zu den relevanten Zeitpunkten ausgefüllt hatten. Um eine Verfälschung der Daten zu vermeiden, wurde auf eine Auffüllung der fehlenden Daten zu den nachfolgenden Befragungszeitpunkten verzichtet (last observation carried forward), was als Vorteil anzusehen ist.

Fragebögen von Patienten, die aus verschiedenen, also auch psychischen Gründen, im Verlauf der Interferon- alpha- Therapie aus der Studie ausgeschieden sind, konnten nicht ausgewertet werden. Hier würde man eine noch deutlichere Einschränkung der Lebensqualität durch IFN- alpha erwarten, da der Grund für das Ausscheiden aus der Studie auch durch Interferon- induzierte psychische Nebenwirkungen sein könnten.

Der in dieser Untersuchung verwendete Fragebogen QLQ- C30 (Version 3.0) zählt im onkologischen Bereich zu den europaweit am häufigsten verwendeten Fragebögen. Seine Validität und Reliabilität wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen und als befriedigend bzw. optimal bewertet [Aaronson *et al.* 1993; Kaasa *et al.* 1996; Wisløff *et al.* 1996; Hjerstad *et al.* 1998].

Der Alltagsleben Fragebogen von Bullinger wird in der Literatur deutlich seltener verwendet. Für die Validität, Reliabilität, Sensitivität und Diskriminationsfähigkeit liegen zufrieden stellende bis gute Werte vor [iqpr- assessment 2007].

#### **4.4. Präventionsmöglichkeiten psychosomatischer Nebenwirkungen**

An dieser Stelle sollen verschiedene therapeutische Ansätze zur Verbesserung der Betreuung von Melanompatienten vor und während einer IFN- alpha- Therapie aufgezeigt werden. Die bereits aufgeführten Ergebnisse dieser Untersuchung machen deutlich, dass die Melanompatienten zum einen von Bewältigungsstrategien (Coping) profitieren, zum anderen jedoch unter eventuell auch psychosomatisch- bedingten Nebenwirkungen von Interferon leiden. Hier könnte durch intensive Betreuung eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden. Vor Beginn der Therapie mit Interferon- alpha ist es sinnvoll, das psychiatrische Risikoprofil des Patienten einzuschätzen. Das Gespräch soll gleichzeitig zum Kennen Lernen des Patienten und zum Aufbau eines wichtigen Vertrauensverhältnisses genutzt werden. Ebenso dient das Gespräch dazu, den Patienten frühzeitig über das mögliche Auftreten von psychiatrischen Nebenwirkungen von Interferon-  $\alpha$  und der Therapie derer aufzuklären [Schaefer 2005].

Zur Prävention von psychiatrischen Nebenwirkungen, die die Lebensqualität der Melanompatienten sehr beeinträchtigen, können prophylaktisch Psychopharmaka wie SSRI und Benzodiazepine (je nach Indikationsstellung) eingesetzt werden [Musselman *et al.* 2001; Kraus *et al.* 2005; Capuron *et al.* 2003a; Schaefer 2005].

Bei Vorliegen von ausgeprägten negativen Copingstrategien steht eine kurzzeitige kognitive Verhaltenstherapie als Therapieoption zur Verbesserung der Lebensqualität der Melanom- Patienten zur Verfügung [Trask *et al.* 2001, Trask *et al.* 2003, Soellner *et al.* 1998].

#### 4.5. Schlussfolgerungen

1. Wo liegen die Werte der Lebensqualität und Einschränkungen im Alltagsleben von Melanompatienten vor Beginn der Interferon- alpha- Therapie?
2. Beeinflusst IFN die Lebensqualität und das Alltagsleben der untersuchten Melanompatienten im Verlauf der Therapie?

Die signifikanten Veränderungen der Lebensqualität der Gesamtpopulation sowie im Geschlechtervergleich vor allem bei den Frauen finden in Relation zu den Referenzwerten auf „hohem Niveau“ statt: Die Melanompatienten gaben verglichen mit den Referenzpopulationen teilweise sogar höhere Lebensqualitätswerte an.

Die dieser Erscheinung zugrunde liegenden Copingstrategien der Patienten zeigen, wie wichtig eine psychiatrische Betreuung von Melanompatienten vor und während einer angestrebten IFN-  $\alpha$  Therapie ist [Trask *et al.* 2001 und 2003]. Die Erhebung eines psychopathologischen Befundes (evtl. mit besonderer Berücksichtigung von Patientinnen) vor Therapiebeginn mit Evaluation von etwaigen zuvor bestehenden psychiatrischen Störungen ermöglicht nach neuen Erkenntnissen auch die Behandlung psychiatrisch vorbelasteter Patienten mit IFN- alpha [Schaefer 2005]. In verschiedenen Studien konnten für psychiatrisch vorbelastete Patienten stärkere psychische Nebenwirkungen unter IFN gezeigt werden, so dass gerade bei diesen Patienten eine prophylaktische Psychopharmakon- Therapie diskutiert werden kann [Raison *et al.* 2005; Musselman *et al.* 2001]. Das rechtzeitige Bemerkens psychiatrisch relevanter Nebenwirkungen im Verlauf der Interferon- alpha Behandlung könnte sich positiv auf die Behandlung der Nebenwirkungen auswirken und frühzeitige Therapieabbrüche verhindern.

3. Gibt es einen maximalen Symptomanstieg während der IFN- Therapie und wenn ja zu welchem Zeitpunkt?

In dieser Untersuchung traten die Nebenwirkungen vor allem innerhalb der ersten drei Therapiemonate auf. Die Erfassung der Lebensqualität sollte während dieser Zeit also engermaschiger, zum Beispiel nach vier, sechs und zwölf Wochen erfolgen, um noch gezielter und rechtzeitiger auf diese Veränderungen reagieren zu können. Die durchgehende therapiebegleitende Betreuung durch einen Psychiater könnte durch eine bessere Aufklärung der Patienten (z. B. durch Psychoedukations- Gruppen [Baeuml *et al.* 2005]) und Aufdecken psychiatrischer Nebenwirkungen ebenfalls die Compliance der Patienten verbessern.

Zusätzlich zu der bereits erwähnten prophylaktischen bzw. therapeutischen Psychopharmakon- Therapie [Raison *et al.* 2005; Musselman *et al.* 2001] konnten Trask und Kollegen den positiven Effekt einer Psychotherapie auf die Lebensqualität von Melanompatienten mit ausgeprägten Copingstrategien wie in unserem Patientenkollektiv zeigen. Die Forschergruppe konnte ebenfalls belegen, dass diese Patienten in Selbstbeantwortungs- Fragebögen (verglichen mit Fremdbeurteilungs- Fragebögen) zu hohe Lebensqualitätswerte angaben [Trask *et al.* 2001 und 2003]. Für die Objektivität der Ergebnisse dieser Arbeit wären demnach zusätzlich zu der Erhebung des Karnofsky- Indexes als Fremdbeurteilungsmittel

vor der Therapie die Durchführung von Fremdbeurteilungs- Tests bezüglich der Lebensqualität im Verlauf der IFN- alpha Therapie interessant gewesen.

4. Liegen Unterschiede im Vergleich der LQ und der Beeinträchtigungen des Alltagslebens zwischen den männlichen und weiblichen Studienteilnehmer/Innen vor Therapie und im Therapieverlauf vor?

Es konnte gezeigt werden, dass die untersuchten Frauen in vielen Bereichen stärker beeinträchtigt waren als die Männer.

5. Können Risikofaktoren für eine Beeinträchtigung der Lebensqualität und des Alltagslebens aufgedeckt werden?

Als Risikofaktor für eine schlechtere Lebensqualität und eine stärkere Beeinträchtigung im Alltag konnte somit das weibliche Geschlecht eruiert werden.

Aus Besagtem wird ersichtlich, dass eine optimale Betreuung von Melanompatienten unter IFN- alpha Therapie in einer kombinierten Betreuung durch Dermatologen, Psychiater, Psychologen und Neurologen besteht. Diese und andere laufende klinische Studien sollen zu weiteren Verbesserungen bezüglich der Wirksamkeit und Tolerabilität in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit IFN- alpha beitragen.





## 5. Zusammenfassung

Interferon- alpha führt bei Melanompatienten im Stadium AJCC II in der adjuvanten Therapie zur Verbesserung des Gesamtüberlebens bzw. des rezidivfreien Überlebens. Die Behandlung wird jedoch durch verschiedene unerwünschte somatische und vor allem neuropsychiatrische Nebenwirkungen erschwert.

Im Rahmen dieser Untersuchung warf sich von Seiten des Psychiaters die Frage auf, ob eine adjuvante Interferon- alpha 2a- Therapie bei Melanompatienten durch psychiatrische Nebenwirkungen die Lebensqualität der Patienten beeinflusst. Zusätzlich stellte sich die Frage, ob im Vergleich der Ergebnisse ein Unterschied zwischen den Geschlechtern vorlag, da es hierzu in der Literatur bisher keine Angaben gab.

In dieser von der ADO (Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie) geleiteten Multicenterstudie zur Erfassung der Lebensqualität bei Melanompatienten unter Interferon- alpha- 2a- Therapie konnte ein Patientenkollektiv von 850 Melanompatienten im Stadium I/II erreicht werden. Vor und in mehreren Abständen (3, 6, 12 Monate) nach Beginn der Interferon-Therapie wurde die Lebensqualität der Patienten durch die Selbstbeantwortungs- Fragebögen „QLQ- C30“ und „Alltagsleben“ erfasst und ausgewertet. Zusätzlich wurde vor Beginn der Therapie bei allen Studienteilnehmern der Karnofsky- Index als Fremdbeurteilungs- Messinstrument der Lebensqualität onkologischer Patienten ermittelt. So konnten sowohl die Lebensqualität als auch Alltagsbeeinträchtigungen vor Beginn und zu den jeweiligen Zeitpunkten während der Behandlung verglichen und mögliche Einflüsse durch Interferon- alpha im Verlauf der Therapie festgehalten werden. In die Auswertung gingen 282 Patienten ein, die im Verlauf des ersten Therapiejahres alle Fragebögen ausgefüllt hatten. Bei der Auswertung wurde besonders Wert auf die Unterschiede der Ergebnisse zwischen den männlichen und weiblichen Studienteilnehmer/Innen gelegt; ein derartiger Vergleich der Lebensqualität von Melanompatient/Innen unter adjuvanter Interferon- alpha- Therapie ist bisher in der Literatur nicht beschrieben worden.

Die Ergebnisse des Fragebogens QLQ- C30 der EORTC konnten mit Referenzwerten für die Gesamtpopulation sowie für die weiblichen Studienteilnehmerinnen verglichen werden. Ebenso lagen Referenzwerte (Studenten und Nierenzell- Karzinom- Patienten) für die Ergebnisse des Alltagslebenfragebogens vor.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Ergebnisse des QLQ- C30 Fragebogens in vielen Subskala- Bereichen einen „Trend“ zur Verschlechterung der Lebensqualität bzw. Symptome nach 3 Monaten Interferon- alpha- Therapie aufzeigten. Dieser Trend stellte sich im Laufe der Therapie als weitgehend rückläufig dar. Eine Ausnahme stellten die Bereiche der kognitiven Funktion und Dyspnoe dar: Hier verschlechterten sich die Werte im beobachteten Therapiezeitraum durchgehend. Im Vergleich der Geschlechter zeigte sich bei der Auswertung des QLQ- C30 eine stärkere Verschlechterung der körperlichen Symptome der Frauen. Verglichen mit der Referenzpopulation für die Gesamtstichprobe und für die weiblichen Studienteilnehmerinnen fiel hier auf, dass die untersuchte Population eine überraschend gute (sogar bessere) Lebensqualität angab.

Die durch den Alltagsleben- Fragebogen erfasste Lebensqualität der untersuchten Population veränderte sich hingegen insgesamt und im Vergleich zwischen den männlichen und weiblichen

Studienteilnehmer/Innen nur wenig. Die Frauen waren aber auch hier in den signifikanten Subskalen (Körper, Psyche, Sozialleben und medizinische Versorgung) stärker beeinträchtigt als die Männer. Es zeichnete sich ebenfalls eine Tendenz zur Symptomverschlechterung nach 3 Monaten Therapie ab, die sich im Therapieverlauf als rückläufig darstellte. Im Vergleich zu den Referenzpopulationen gaben die Melanompatienten (Gesamtstichprobe) auch hier sogar höhere Werte, also eine bessere Lebensqualität als die Probanden der Referenzpopulationen an. Diese Erscheinung wurde ausführlich diskutiert und mit bisherigen Untersuchungsergebnissen in der aktuellen Literatur verglichen.

Die Ergebnisse machen deutlich, dass eine optimale Behandlung von Melanompatienten unter adjuvanter Interferon- alpha- Therapie aufgrund von möglichen Nebenwirkungen und den geschilderten Einflüssen auf die Lebensqualität aus einer engen Zusammenarbeit zwischen Dermatologen, Psychiatern und Neurologen besteht. Die Erstellung eines psychopathologischen Befundes durch einen Psychiater mit entsprechender Einleitung einer psychotherapeutischen oder pharmakologischen Therapie sowie die Kenntnis der stärkeren Symptombelastung von Patientinnen könnten so künftig vor und während der Therapie mit IFN-  $\alpha$  die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen vermindern.

## 6. Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S et al. (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 National Cancer Institute 1993; 85: 365-376.

ADO Leitlinien Melanom 2005, AWMF online (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (2005) Malignes Melanom unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/IL-na/032-024.htm>

Agarwala SS and Kirkwood JM (1998): Adjuvant Interferon Treatment for Melanoma. Hematology/ Oncology Clinics of North America 1998; 12 (4):823-833

Al- Shakhli H, Harcourt D, Kenealy J (2006): Psychological distress surrounding diagnosis of malignant and nonmalignant skin lesions at a pigmented lesion clinic. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery 2006; 59, 5: 479-486.

Ascierto PA, Scala S et al. (2006): Adjuvant treatment of malignant melanoma: Where are we? Critical Reviews in Oncology/ Hematology (2006); 57 (1): 45-52

Asnis GM, De La Garza R, Kohn et al. (2003): IFN- Induced Depression : A Role for NSAIDs. Psychopharmacology Bulletin Summer 2003; 37 (3): 29-50

Augustin M, Amon U et al. (2000): Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie. Dermatologie Psychosomatik 2000; 1: 76-82.

Baeuml J und Pitschel- Walz G (2005): Allgemeine Einführung zur Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen. In: Baeuml J, Pitschel- Walz et al. (Hrsg.): Arbeitsbuch PsychoEdukation bei Schizophrenie (APES). 1. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart, 7-16.

Balch CM, Buzaid AC et al. (2001): Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. Journal of Clinical Oncology 2001; 19: 3635-3648.

Bengel J, Beutel M et al. (2003): Chronische Erkrankungen, psychische Belastungen und Krankheitsbewältigung. Herausforderungen für eine psychosoziale Versorgung in der Medizin. Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie 2003; 53: 83-93.

Blum A, Blum D et al. (2003): Psychosoziale Belastung und subjektives Erleben von Melanompatienten in der ambulanten Nachsorge. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 2003; 53: 258-266.

Bonaccorso S, Marino V et al. (2002a). Depression induced by treatment with interferon alfa in patients affected by hepatitis C virus. *Journal of Affective Disorders* 72, 237-41.

Bonaccorso S, Marino V et al. (2002b). Increased Depressive Ratings in Patients With Hepatitis C Receiving Interferon-[alpha]-Based Immunotherapy Are Related to Interferon-[alpha]-Induced Changes in the Serotonergic System. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002 ; 22 (1), 86-90.

Bullinger M, Kirchberger I, Steinbüchel N von (1993): Der Fragebogen Alltagsleben- ein Verfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 1993; 2: 121-131.

Cameron DA, Cornbleet MC et al. (2001): Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma- the Scottish study. *British Journal of Cancer* 2001; 84: 1146-1149.

Capuron L, Neurauter et al. (2003a): Interferon- Alpha- Induced Changes in Tryptophan Metabolism: Relationship to Depression and Paroxetine Treatment. *Society of Biological Psychiatry* 2003; 54: 906-914.

Capuron L, Raison C et al. (2003b) : Association of Exaggerated HPA Axis Response to the Initial Injection of Interferon- Alpha With Development of Depression During Interferon- Alpha Therapy. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160: 1342-1345.

Capuron L, Ravaud A et al. (2004): Baseline mood and psychological characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon-alpha cancer therapy. *Brain, Behaviour and Immunity* 2004; 18: 205-213.

Carella C, Mazziotti G et al. (2004): Interferon-  $\alpha$ - Related Thyroid Disease: Pathophysiological, Epidemiological, and Clinical Aspects. (Clinical Review 169) *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89 (8): 3656-3661.

Cella D, Davis K et al. (2001): Cancer- related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivor. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 3385.

Cella D, Peterman A et al. (1998): Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology (Huntingt)* 1998; 12: 369.

Chiarion- Sileni V, Del Bianco P et al. (on behalf of the Italian Melanoma Intergroup IMI) (2003): Quality of life evaluation in a randomised trial of chemotherapy versus bio- chemotherapy in advanced melanoma patients. *European Journal of Cancer* 2003; 39: 1577-1585.

Cirelli R and Tyring SK (1995): Major Therapeutic Uses of Interferons. *Clinical Immunotherapy* 1995, 3 (1): 27-87.

Cole BF, Gelber RD et al. (1996): Quality- of- Life- Adjusted Survival Analysis of Interferon Alfa- 2b Adjuvant Treatment of High- Risk Resected Cutaneous Melanoma: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 1996; Vol. 14, No. 10: 2666-2673.

Curt GA, Breitbart W et al. (2000): Impact of cancer- related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000; 5: 353.

David M (1995): Transcription Factors in Interferon Signaling. *Pharmacological Therapy* 1995; 65:149-161.

David M (2002): Signal Transduction by Type I Interferons. *Biotechniques*; Supplement 2002: 58-65.

Desmond RA and Soong SJ (2003): Epidemiology of malignant melanoma. *The Surgery Clinics of North America* 2003; 83:1-29.

Dummer R, Hess Schmid M et al. (2002): Melanozytäre Nävi und kutanes Melanom. *Schweizer Medizinisches Forum* 2002; 10: 224-231.

Fayers P (2001): Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQC30. *European Journal of Cancer* 2001; 37 (11): 1331-1334.

Fayers P, Aaronson N et al. on behalf of the EORTC Quality of Life Group (2001): EORTC-QLQ- C30 Scoring Manual (3rd Edition) Published by: European Organisation for Research an Treatment of Cancer, Brussels 2001.

Fayers P and Bottomley A (2002): Quality of life research within the EORTC- the EORTC QLQ- C30. *European Journal of Cancer* 2002; 38: 125-133.

Fliege H, Rose M et al. (2002): Der Fragebogen Alltagsleben: Restrukturierung und klinische Validierung. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 2002; Vol. 11, No 3: 121-128.

Fontana R, Schwartz S et al. (2002). Emotional distress during interferon alpha-2B and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2002; 43: 378-85.

Garbe C (1997): Epidemiologie des Hautkrebses. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (eds): Dermatologische Onkologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: 40-56.

Garbe C, Hauschild A et al. (2005): Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. Version 15, 02/2005.

Garbe C, Hauschild A et al. (2006): Kurzleitlinie: Malignes Melanom der Haut. Journal of the German Society of Dermatology 2006; 4: 344-49.

Garbe C and Ofanos CE (1992): Epidemiology of malignant melanoma in central Europe: risk factors and prognostic predictors. Results of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. Pigment Cell Research 1992; Suppl 2: 285-294.

Gohier B, Goeb J et al. (2003). Hepatitis C, alfa interferon, anxiety and depression disorders: a prospective study of 71 patients. The World Journal of Biological Psychiatry 2003; 4: 115-18.

Gool AR van, Fekkes D et al. (2003a): Serum amino acids, biopterin and neopterin during long- term immunotherapy with interferon- alpha in high- risk melanoma patients. Psychiatry Research 2003; 119: 125-132.

Gool AR van, Kruit WHJ et al. (2003b): Neuropsychiatric side effects of interferon-alfa therapy. Pharmacy, World & Science 2003; 25 (1): 11-20.

Grob JJ, Dreno B et al. (1998): Randomised trial of interferon  $\alpha$ -2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5mm without clinically detectable node metastases. Lancet 1998; 351: 1905 – 1910.

Guillot B, Blazquez L et al. (2004): A Prospective Study of Cutaneous Adverse Events Induced by Low-Dose Alpha- Interferon Treatment for Malignant Melanoma. Dermatology 2004; 208: 49-54.

Hancock BW, Harris S et al. (2000): Adjuvant interferon-alpha in malignant melanoma: current status. Cancer Treatment Reviews 2000; 26: 81-89.

Hancock BW, Wheatley K et al. (2005): Adjuvant Interferon Therapy for Melanoma. Journal of Clinical Oncology 2005; Vol. 23, No 10: 2431.

Hancock BW, Wheatley K et al. (2004): Adjuvant Interferon in High-Risk Melanoma: The AIM HIGH Study- United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Randomized Study of Adjuvant Low-Dose Extended- Duration Interferon Alfa- 2a in High Risk Resected Malignant Melanoma. Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 53-61.

Haque SJ and Williams BR (1998): Signal Transduction in the Interferon System. *Seminars in Oncology* 1998; 25: 14-22.

Hauschild A, Dummer R et al. (1998): Adjuvante Interferon-Alpha-Therapie beim Melanom. *Hautarzt* 1998; 49: 167-169.

Hauschild A und Volkenandt M (1999): Adjuvante Therapie des malignen Melanoms. *Therapeutische Rundschau* 1999; Band 56, Heft 6: 324-329.

Henrich G und Herschbach P (2000): Questions on Life Satisfaction (FLZ M)- A short questionnaire for assessing subjective quality of life. *European Journal of Psychological Assessment* 2000; 16: 150-159.

Herschbach P (2002): Das "Zufriedenheitsparadox" in der Lebensqualitätsforschung. Wovon hängt unser Wohlbefinden ab? *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 2002; 52:141-150.

Hjermstad MJ, Fayers PM et al. (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* 1998; Vol. 34, No. 9: 1381-1389.

iqpr- assessment (2007) unter: <http://www.assessment-info.de/assessment/seiten/datenbank/vollanzeige/vollanzeige-de.asp?vid=28>.

Isaacs A and Lindenmann J (1987): Virus interference. I. The Interferon. By A. Isaacs and J. Lindenmann, 1957. *Journal of Interferon Research* 1987; 7 (5): 429-438.

Jaeckel E, Cornberg M et al. (2001): Treatment of Acute Hepatitis C With Interferon Alfa-2b. *New England Journal of Medicine* 2001; 345:1452-1457.

Janssen HLA, Brouwer JT et al. (1994) Suicide associated with alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Journal of Hepatology* 1994; 21: 241 – 243.

Jonasch E and Haluska FG (2001): Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist* 2001; 6: 34-55.

Kaasa S, Bjordal K et al. and The EORTC Study Group on Quality of Life (1995): The EORTC core quality of life questionnaire, (QLQ- C30): validity and reliability when analyzed with patients treated with palliative radiotherapy. *European Journal of Cancer* 1995; 31 A: 2260-2263.

Karnofsky D, Abelman W et al. (1948): The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948; 1: 634-656.

Kirkwood JM, Bender C et al. (2002): Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 3703-18.

Kirkwood JM, Hunt Strawderman M et al. (1996): Interferon alfa-2b adjuvant therapy of resected cutaneous melanoma: The eastern cooperative oncology group trial EST 1684. *Journal of Clinical Oncology* 1996; 14: 7- 17.

Koskinas J, Merkouraki P et al. (2002). Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment. *Digestive Diseases* 2002; 20: 284-88.

Kraus MR, Schafer A et al. (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alpha-2B therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64: 708-14.

Kraus MR, Schafer A et al. (2005): Prophylactic SSRI during interferon-  $\alpha$  re- therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon- induced depression. *Journal of Viral Hepatology* 2005; 12: 96- 100.

Kuechler T (2001): Aspekte der Lebensqualität. In: Henne- Bruns D, Dürig M, Kremer B (Hrsg.): *Chirurgie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001;259-265.

Lehto U-S, Ojanen M, Kellokumpu-Lehtinen P (2005): Predictors of quality of life in newly diagnosed melanoma and breast cancer patients. *Annals of Oncology* 2005; 16: 805-816.

McHutchison JG and Fried MW (2003): Current Therapy for Hepatitis C: Pegylated Interferon and Ribavirin. *Clinical Liver Disease* 2003; 7: 149-161.

Meyer T, Marg A et al. (2003): DNA Binding Controls Inactivation and Nuclear Accumulation of the Transcription Factor Stat1. *Genes & Development* 2003; 17: 1992-2005.

Minsini A, Atalay G et al. (2004): What is the effect of systemic anticancer treatment on cognitive function? *The Lancet Oncology* 2004; 5: 273-282 (Review).

Miyaoka H, Otsubo T et al. (1999) : Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. *The American Journal of Psychiatry* 1999; 156: 1120.

Musselman DL, Lawson DH et al. (2001): Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon-  $\alpha$ . *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 961- 966.

Oken MM, Creech RH et al. (1982): Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Oncology* 1982; 5: 649-655.



Pehamberger H, Soyer HP et al. (1998): Adjuvant interferon-alpha-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. Journal of Clinical Oncology 1998; 16: 1425-1429.

Pestka S (2000): The Human Interferon Alpha Species and Receptors. Biopolymers 2000; 55: 254-287.

Pfeffer LM, Dinarello CA et al. (1998): Biological properties of recombinant  $\alpha$ - interferons: 40<sup>th</sup> anniversary of the discovery of interferons. Cancer Research 1998; 58: 2489-2499.

Piper BF, Rieger PT et al. (1989): Recent advances in the management of biotherapy- related side-effects: fatigue. Oncology Nursing Forum 1989; 16: 27-34.

Pöllmann W, Busch C, Voltz R (2005): Lebensqualität bei Multipler Sklerose. Messinstrumente, Bedeutung, Probleme und Perspektiven. Nervenarzt 2005; 76: 154-169.

Quesada JR, Talpaz M et al. (1986): Clinical toxicity of interferons in cancer patients: A review. Journal of Clinical Oncology 1986; 4: 234-243.

Raison C, Demetrashvili M et al. (2005). Neuropsychiatric Adverse Effects of Interferon alpha: Recognition and Management. CNS Drugs 2005; 19: 105-123.

Rataj D, Krajewksa- Kulak E et al. (2005): Quality-of-Life Evaluation in an Interferon Therapy After Radical Surgery in Cutaneous Melanoma Patients. Cancer Nursing 2005; Vol. 28, No 3: 172-178.

RKI 2006 (Robert Koch Institut), Malignes Melanom der Haut unter: [http://www.rki.de/clin\\_049/nn\\_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuere/kid2006,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/kid2006.pdf](http://www.rki.de/clin_049/nn_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuere/kid2006,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/kid2006.pdf).

Roche (2007): Fachinfo Roferon- A® der Roche Pharma AG unter: <http://www.fachinfo.de/FachInfo/data/fi/pdf/00/31/003136.pdf>

Röder C (2004): Untersuchungen zur Lebensqualität von Patienten mit Bronchialkarzinom während einer Chemotherapie. Medizinische Dissertation, Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg.

Satzger- Harsch U (2003): Zehn Jahre Therapieerfahrungen mit Interferon beta. Der Nervenarzt 2003, Band 74, Heft 5: Beilage.

Schaefer M (2004): Häufigkeit, Ursachen, Risikofaktoren und Therapiemöglichkeiten Interferon- alpha assoziierter Depressionen. Medizinische Habilitationsschrift, Charité– Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte.

Schaefer M (2005): Therapie psychiatrischer Nebenwirkungen von Interferon-  $\alpha$ . Malignes Melanom: Ein klinischer Leitfaden. Essex Pharma 2005, Broschüre.

Schaefer M, Engelbrecht MA et al. (2002a): Interferon alpha (IFN $\alpha$ ) and psychiatric syndromes: a review. Progress in Neuro- Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2002 ; 26 (4): 731-746.

Schaefer M, Schmidt F et al. (2002b): Interferon-alpha, cytokines and possible implications for mood disorders. Bipolar Disorders 2002; 4 Suppl 1: 111-113.

Schaefer M und Schwaiger M (2003): Interferon-  $\alpha$ - assoziierte psychische Nebenwirkungen/ Incidence, Pathoetiology and Treatment of Interferon- $\alpha$  induced Neuro- Psychiatric Side Effects. Fortschritte der Neurologie- Psychiatrie 2003; 71: 469-476.

Schaefer M, Schwaiger M et al. (2003): Neurotransmitter Changes by Interferon- Alpha and Therapeutic Implications. Pharmacopsychiatry 2003; 36, Suppl 3: 203-206.

Soellner W, Zschocke I, Augustin M (1998): Melanompatienten: Psychosoziale Belastung, Krankheitsverarbeitung und soziale Unterstützung. Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie 1998; 48: 338-348.

Stasi R, Abriani L et al. (2003): Cancer- related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. Cancer 2003; 98: 1786.

Strite D, Valentine AD, Meyers CA (1997): Manic Episodes in Two Patients Treated with Interferon Alpha. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 1997; 9: 273-276.

Thomé B and Hallberg IR (2004): Quality of life in older people with cancer- a gender perspective. European Journal of Cancer Care 2004; 13: 454-463.

Trask PC, Paterson AG et al. (2001): Psychological Characteristics of Individuals With Non- Stage IV Melanoma. Journal of Clinical Oncology 2001; 19: 2844-2850.

Trask PC, Paterson AG et al. (2003): Cognitive- Behavioral Intervention for Distress in Patients with Melanoma. Comparison with Standard Medical Care and Impact on Quality of Life. Cancer 2003; Vol 98, No4: 854-864.

Trask PC, Paterson AG et al. (2004): Longitudinal Course of Depression, Fatigue, and Quality of Life in Patients With High Risk Melanoma Receiving Adjuvant Interferon. Psycho- Oncology 2004; 13: 526-536.

Valentine AD, Meyers CA et al. (1998): Mood and cognitive side effects of interferon- $\alpha$  therapy. Semin Oncol 1998; 25 (Suppl. 1): 39-47.

Vinkemeier U, Moarefi I et al. (1998): Structure of the Amino-Terminal Protein Interaction Domain of STAT-4. *Science* 279: 1048-1052.

Vogelzang NJ, Breitbart W et al. (1997): Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Seminars in Hematology* 1997; 34: 4.

WHO World Health Organisation (2003), Definition von Lebensqualität unter: <http://www.who.int/evidence/assessment-instruments/qol/qk1.htm>.

Williams BRG (2000): Interferon-  $\alpha$  and  $-\beta$ : basic principals and preclinical studies. In Rosenberg SA (Herausgeber): *Principles and Practice of Biologic Therapy of Cancer*, 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins 2000.

Wisløff F, Hjorth M et al. (1996 a): Effect of interferon on the health-related quality of life of multiple myeloma patients: results of a Nordic randomized trial comparing melphalan-prednisone to melphalan-prednisone + alpha-interferon. The Nordic Myeloma Study Group. *British Journal of Haematology* 1996; 94 (2): 324-332.

Wisløff F, Eika S, et al. (1996 b): Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 1996; 92: 604-613.

Yang W, Wang Q et al. (2004): Altered RNA editing of serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor induced by interferon: implications for depression associated with cytokine therapy. *Molecular Brain Research* 2004; 124: 70-78.

Yokoyama A, Kimura Y, Shigmura J (1996): Psychiatric side effects of interferon. *The Journal of Toxicological Sciences* 1996; 21: 93-96.



## **7. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.



## 8. Erklärung

Ich, Susanne Rötzer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Lebensqualität von Melanom- Patienten unter adjuvanter Interferon- alpha- 2a- Therapie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 15.01.2008

Susanne Rötzer





## 9. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei einigen Personen bedanken, ohne die die Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre:

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Schäfer, der mein Interesse für die Psychiatrie in einer Famulatur und durch das Angebot für diese Doktorarbeit entfacht hat. Ich bedanke mich bei ihm für die ungewöhnlich zeitintensive Zusammenarbeit, die konstruktive Kritik und das Vorantreiben dieser Arbeit.

Weiter danken möchte ich Axel Hinzpeter, der mich als Betreuer dieser Arbeit in die Tiefen der Statistik eingeführt hat, mir das Programmieren in SPSS beigebracht und mir damit unglaublich viel Arbeit erleichtert hat. Auch er hat sich immer Zeit für meine Fragen genommen. Ich danke ihm hier dafür.

Auch Gesa Janssen, die mit mir die Endversion der statistischen Auswertung erstellt hat, gilt ein großer Dank. Als Psychologin hat sie mir die eine oder andere Bedeutung der Ergebnisse dieser Auswertungen erst klar gemacht.

Zusätzlicher Dank gilt Frau Ernert der Statistik- Abteilung der Charité, die mit mir die Korrektur der statistischen Auswertung vorgenommen hat.

Ich bedanke mich bei meiner Familie, Annemarie, Johann und Hans Rötzer, die mir das Studium der Medizin ermöglicht haben und mich in meinen Vorhaben unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meinem Lebensgefährten Kristian für die emotionale Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit.