

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Effekte eines bewegungstherapeutischen
Versorgungsmodells auf die physische und
psychische Funktion von Patienten mit
Knochenmetastasen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Ylenia Gullotti

promoviert am 07. April 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. Sportwiss. F. T. Baumann
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. K. Zarghooni

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Dr. Kerstin Rosenberger (statistische Beratung durch das Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln)

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in der Klinik 1 für Innere Medizin von Herrn Prof. Dr. Freerk Baumann zur Verfügung gestellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 22.04.2024

Unterschrift:

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Baumann, für die engagierte Betreuung, die freundliche Unterstützung sowie die vielfältigen Anregungen, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnet haben. Ebenso danke ich dem gesamten Team der Onkologischen Trainings- und Bewegungstherapie für die freundschaftliche Zusammenarbeit und die stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Darüber hinaus danke ich Herrn Dr. Zarghooni für Ihr Zweitgutachten und die sorgfältige Korrekturarbeit.

Mein Dank gilt zuletzt meiner Familie und meinen Freunden, die mich während meines gesamten Studiums unterstützt und begleitet haben und ohne deren Rückhalt diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Für Nunzio, Giusy, Lorena und Claudio

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	12
2.1 Knochenmetastasen	13
2.1.1. Entstehung und Diagnose	13
2.1.2. Therapeutische Optionen	14
2.2 Folgen der Krebserkrankung und medizinischen Therapie	17
2.2.1. Lebensqualität im Kontext von Krebs	17
2.2.2. Psychische und Psychosoziale Aspekte	18
2.2.3. Skelettale Komplikationen	19
2.2.4. Physische Folgen und Fatigue	20
2.3 Individualisierte Bewegungstherapie	22
2.3.1. Krebs und Bewegung	22
2.3.2. Evidenzlage bei Knochenmetastasen	24
2.3.3. OTT-Konzept und CIO-Köln	27
2.4 Zielsetzung und Fragestellungen	30
3. MATERIAL UND METHODEN	30
3.1 Studiendesign	30
3.1.1. Patientenkollektiv	31
3.1.2. Bewegungsintervention	31
3.1.3. Sicherheit und Adhärenz	33
3.1.4. Datenaufbereitung	34
3.2 Fragebögen	34
3.2.1. Hospital Anxiety and Depression Scale	34
3.2.2. Multidimensional Fatigue Inventory	35
3.2.3. EORTC Core Quality of Life Questionnaire	35
3.2.4. Global Physical Activity Questionnaire	36
3.3 Statistik	37
4. ERGEBNISSE	40

4.1	Baseline-Analyse	40
4.1.1.	Physische und medizinische Charakteristika	40
4.1.2.	Initiale Fragebogenwerte im Intergruppenvergleich	41
4.1.3.	Vergleich mit Referenzwerten aus der Allgemeinbevölkerung	44
4.2	Prä-Post-Vergleich	47
4.2.1.	Angst und Depression	47
4.2.2.	Fatigue	49
4.2.3.	Lebensqualität	51
4.2.4.	Bewegungsverhalten	53
4.3	Korrelationen zwischen Bewegung, Psyche, Fatigue und Lebensqualität	55
4.4	Sicherheit und Adhärenz	56
5.	DISKUSSION	56
5.1	Zusammenfassung der Forschungsergebnisse	56
5.2	Physischer und psychischer Ausgangszustand	57
5.3	Wirksamkeit der Intervention	58
5.3.1.	Angst und Depression	58
5.3.2.	Fatigue	60
5.3.3.	Lebensqualität	61
5.3.4.	Bewegungsverhalten	62
5.3.5.	Einfluss von Alter und Body-Mass-Index	63
5.4	Praktische Aspekte	64
5.4.1.	Sicherheit des Bewegungsprogramms	64
5.4.2.	Adhärenz und Implementierung	66
5.5	Stärken und Limitationen	67
5.6	Fazit	69
5.7	Ausblick	71
6.	LITERATURVERZEICHNIS	74
7.	ANHANG	91
7.1	Abbildungsverzeichnis	94

Abkürzungsverzeichnis

BMI	<i>Body Mass Index</i>
BRCA1/2	<i>Breast Cancer 1/2</i>
CDK4/6-Inhibitoren	<i>Cyclin-abhängige Kinase 4/6-Inhibitoren</i>
CIO	<i>Centrum für Integrierte Onkologie</i>
cm	<i>Zentimeter</i>
DNA	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
et al	<i>et alia</i>
GnRH	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
GPAQ	<i>Global Physical Activity Questionnaire</i>
Gy	<i>Gray</i>
h	<i>Stunde</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HER2	<i>Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2</i>
IBMEWG	<i>International Bone Metastases Exercise Working Group</i>
kcal	<i>Kilokalorie</i>
kg	<i>Kilogramm</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
m ²	<i>Quadratmeter</i>
MET	<i>Metabolisches Äquivalent</i>
MFI-20	<i>Multidimensional Fatigue Inventory</i>
mg	<i>Milligramm</i>
min	<i>Minute</i>
OTT	<i>Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie</i>
PARPs	<i>Poly-ADP-Ribose-Polymerasen</i>
PTHrP	<i>Parathormon-related Protein</i>
QLQ-C30	<i>Core Quality of Life Questionnaire</i>
RCT	<i>Randomisiert kontrollierte Studie</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
T0	<i>Erste Testung</i>
Tx	<i>Letzte Testung</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
z.B.	<i>zum Beispiel</i>

Gender-Hinweis:

Zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Personenbezeichnungen sind, sofern nicht anders gekennzeichnet, als geschlechtsneutral anzusehen.

1. Zusammenfassung

Hintergrund:

Medizinische Fortschritte haben die Prognose von Krebspatienten gebessert, erfordern jedoch die Bewältigung der langfristigen Folgen von Tumorerkrankung und -therapie. In diesem Kontext stellen Knochenmetastasen eine häufige Komplikation dar, die zu schwerwiegenden Einschränkungen führt und die Lebensqualität beeinträchtigt. Obwohl körperliches Training sicher und effektiv das klinische Outcome verbessern kann, wird aus Sorge vor Skelettkomplikationen häufig ein Sportverbot erteilt. Angesichts dessen beabsichtigt die vorliegende Arbeit, die Effekte eines bewegungstherapeutischen Modells bei Knochenmetastasierung zu analysieren.

Methodik:

Im Zeitraum von 2012 bis 2020 erhielten 34 Probanden mit Knochenmetastasen individualisierte Trainingspläne, bestehend aus einem Basismodul mit Ausdauer- und Krafttrainingselementen ebenso wie nebenwirkungsspezifischen Inhalten, welche sie unter Supervision für mindestens zwölf Wochen umsetzten. Im Zuge dessen wurden Fragebögen zur Einschätzung von Angst- und Depressionsbelastung, Fatigue, Lebensqualität und körperlicher Aktivität beantwortet. Daraufhin wurden die Punktwertdifferenzen zwischen der ersten und letzten Testung mittels multipler Regression oder Mann-Whitney-U-Test analysiert, wobei ein Vergleich zwischen Interventionsgruppe (≥ 1 Training/Woche) und Kontrollgruppe (< 1 Training/Woche) erfolgt ist, während gleichzeitig nach Einflussfaktoren und Korrelationen ermittelt wurde.

Ergebnisse:

Die Teilnahme an mindestens einer wöchentlichen Trainingseinheit hatte signifikante Auswirkungen auf die Reduktion depressiver Symptome, der psychischen Gesamtbelastung sowie der Gesamtsymptomlast und hat gleichzeitig einen Anstieg des allgemeinen Gesundheitszustands einschließlich der Lebensqualität gefördert. In der Subgruppenanalyse erwies sich ein Alter von unter 60 Jahren als positiver Prädiktor für den Nutzen der Intervention. Das Bewegungsverhalten ließ sich nicht signifikant beeinflussen, jedoch wurde eine moderate negative Korrelation zwischen Veränderungen im Aktivitätsniveau und der mentalen Fatigue ermittelt.

Schlussfolgerung:

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit geht hervor, dass ein individualisiertes bewegungstherapeutisches Programm positive Auswirkungen auf die physische und psychische Funktion von Patienten mit Knochenmetastasen hat. Dies unterstreicht die Bedeutung der Bewegungstherapie als supportive Maßnahme in der Krebsbehandlung ebenso wie den Bedarf an standardisierten und flächendeckenden Konzepten für die bewegungstherapeutische Versorgung onkologischer Patienten in Deutschland.

Abstract

Purpose:

Recent medical advancements have improved cancer prognosis, yet patients are now faced with the long-term effects of both cancer and its treatment. One common complication of cancer is the development of bone metastases, which leads to significant impairments and diminished quality of life. Despite evidence demonstrating the safety and efficacy of physical exercise in improving clinical outcomes, concerns regarding skeletal complications often result in exercise restrictions. For this purpose, the present study examines the impact of an exercise therapy model in patients with bone metastases.

Methods:

Between 2012 and 2020, all participants were provided with personalized workout plans that consisted of a base module including both aerobic and resistance training, in addition to exercises targeting specific side effects. The patients followed these regimens under supervision for a minimum of twelve weeks and completed questionnaires evaluating their levels of anxiety and depression, fatigue, quality of life and physical activity. Subsequently, an analysis of score variations between the initial and final testing was conducted using multiple regression or Mann-Whitney-U-Test, with participants being categorized into intervention group (≥ 1 training/week) and control group (< 1 training/week). Furthermore, predictors and correlations were explored.

Results:

Participation in at least one weekly training session had significant effects on reducing depressive symptoms, overall psychological distress and symptom burden, while simultaneously promoting an increase in general health status and quality of life. Being under the age of 60 proved to be a favorable predictor for these changes. There was no significant increase of physical activity levels; however, a moderate but significant negative correlation was found between the changes in physical activity and mental fatigue.

Conclusions:

These findings suggest that an evidence-based and personalized exercise program, as exemplified by the Oncological Training and Exercise Therapy, has beneficial impacts on the physical and psychological function of patients with bone metastases. This underlines the significance of exercise therapy as a supportive component in cancer treatment and emphasizes the requirement for standardized, nationwide approaches for its integration in Germany.

2. Einleitung

Jährlich werden in Deutschland rund 500.000 Krebsneuerkrankungen verzeichnet, was nahelegt, dass etwa die Hälfte der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens von einem Tumorleiden betroffen ist¹. In diesem Kontext stellen Knochenmetastasen das finale Stadium einer Vielzahl von Tumorerkrankungen dar, wobei sie rund 70% der Patienten mit Brust- oder Prostatakrebs, 30-40% mit Karzinomen der Lunge, Schilddrüse oder Niere sowie bis zu 95% mit multipltem Myelom bei postmortaler Untersuchung betreffen². Lange Zeit ging dies mit einer infausten Prognose einher, die eine begrenzte Überlebenszeit von nur wenigen Monaten vorsah, allerdings lassen sich heutzutage durch medizinische Fortschritte wie den zielgerichteten molekularen Therapien zunehmend verbesserte Überlebensraten, selbst bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, feststellen³⁻⁵. So beträgt das mittlere Überleben nach Diagnose einer Knochenmetastasierung rund 12-55 Monate bei Brustkrebs, 12-53 Monate bei Prostatakrebs, 48 Monate bei Schilddrüsenkrebs und 12 Monate bei Nierenkrebs, während Patienten mit Tumorerkrankungen der Lunge durchschnittlich nach sechs Monaten versterben^{6,7}. In Anbetracht dessen sowie angesichts der steigenden Krebsinzidenzen infolge des demographischen Wandels stehen sowohl Patienten als auch das Gesundheitssystem vor der neuartigen Herausforderung, sich mit chronischen Krebsverläufen einschließlich der langfristig resultierenden körperlichen, psychischen wie auch psychosozialen Auswirkungen von Tumorerkrankung und -therapie auseinanderzusetzen^{1,8}. Hierzu gehört auch die Befassung mit dem Thema der Skelettmetastasen, welche überwiegend nach Behandlung des Primärtumors auftreten, jedoch in 20% der Fälle das Leitsymptom bei Erstvorstellung verursachen können⁹. Eine gängige klinische Manifestation stellen sogenannte skelettbezogene Ereignisse dar, die durch Schmerzen, Hyperkalzämien, pathologische Frakturen sowie Rückenmarks- und Nervenwurzelkompressionen gekennzeichnet sind². Zusätzlich weisen bis zu 90% der Krebspatienten Symptome von tumorassoziierter Fatigue auf und können in Abhängigkeit von der individuellen Kranken- und Behandlungsgeschichte an diversen Begleiterscheinungen wie Harninkontinenz, Lymphödem, Polyneuropathien, kognitiven Dysfunktionen oder Arthralgien leiden¹⁰⁻¹⁵. Diese vielfältigen körperlichen Beschwerden gehen oft mit psychischen Beeinträchtigungen, darunter Ängsten oder Depressionen, einher und wirken sich in der Gesamtheit negativ auf die Lebensführung wie auch -qualität der Betroffenen aus¹⁶⁻¹⁸. Zahlreiche Studien belegen, dass ein körperliches Training unter fachgerechter Anleitung nicht nur sicher durchführbar ist, sondern auch positive Effekte auf die Symptomkontrolle, Lebensqualität ebenso wie auf das Gesamtüberleben ausübt und sogar den Knochenstoffwechsel bei Vorhandensein von Metastasen beeinflussen kann¹⁹⁻²¹. Nichtsdestotrotz wird Patienten in solch fortgeschrittenen Tumorstadien aus Sorge vor Skelettkomplikationen zu körperlicher Schonung geraten, was allerdings erhebliche gesundheitliche Risiken birgt und die Notwendigkeit qualitätsgesicherter Konzepte für die bewegungstherapeutische Versorgung onkologischer Patienten unterstreicht^{22,23}.

2.1 Knochenmetastasen

2.1.1. Entstehung und Diagnose

Der Knochen zählt zu den primären Zielen für die Metastasierung von Tumorerkrankungen, wobei das Achsenskelett aufgrund der ausgedehnten vaskulären Versorgung sowie der zellulären und extrazellulären Zusammensetzung des darin befindlichen roten Knochenmarks als Prädilektionsstelle gilt. Besonders häufig sind Wirbelkörper der thorakalen und lumbalen Wirbelsäule betroffen, gefolgt von Becken, Rippen sowie der oberen und unteren Extremität^{2,24,25}. Die bevorzugte Ausbreitung in den Knochen spiegelt die von Paget im Jahr 1889 postulierte Seed-Soil-Theorie wider, gemäß der die Metastasierung selektiv in eine für die Tumorzellen geeignete Mikroumgebung oder Nische erfolgt²⁶. Dabei kann der Primärtumor bereits in frühen Krankheitsstadien durch eine vermutlich hypoxiebedingte Stimulation von Knochenmarksstromazellen prämetastatische Nischen im Knochengewebe induzieren, an deren Bildung beispielsweise das Enzym Lysyloxidase beteiligt ist^{27,28}. Gleichzeitig werden die Motilität und Invasionsfähigkeit der Tumorzellen durch die sogenannte epithelial-mesenchymale-Transition erhöht. Dieser Prozess ermöglicht es den Zellen, ihre ursprünglichen epithelialen, insbesondere adhäsiven Eigenschaften, zugunsten eines mesenchymalen Phänotyps zu verändern und ist nach Ankunft im Zielorgan reversibel²⁹. Nach Invasion der Blutgefäße bewirkt die Interaktion zwischen dem unter anderem in Brustkrebszellen exprimierten CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4 und dem CXC-Motiv-Chemokinliganden 2, der von Knochenmarksstromazellen stammt, die gezielte Migration in den Knochen³⁰. Sobald die Tumorzellen an den Endothelzellen adhäreren und extravadiieren, können sie entweder mit der Proliferation beginnen oder in einen inaktiven Zustand übergehen, bis sie zu einem späteren Zeitpunkt in Form von Mikro-metastasen reaktiviert werden^{27,31}.

Daraus resultiert eine Modulation des Knochenstoffwechsels mit nachfolgender Entstehung von Skelettläsionen, die sich auf einem breiten Spektrum zwischen dem osteolytischen und osteoblastischen Phänotyp manifestieren können, einschließlich diverser Mischformen^{25,32}. Osteolytische Läsionen entstehen als Folge eines sich selbst verstärkenden Zyklus des Knochenabbaus, beginnend mit der tumorbedingten Sekretion des Parathormon-ähnlichen Proteins sowie diversen Interleukinen, die wiederum eine über den Receptor Activator of NF- κ B Ligand vermittelte Aktivierung von Osteoklasten verursachen³². Mit der daraufhin einsetzenden Knochenresorption geht die Freisetzung der in dessen Matrix enthaltenen Wachstumsfaktoren wie dem Transforming Growth Factor- β , Platelet-Derived Growth Factor sowie dem Insulin like Growth Factor einher, wodurch die Tumorzellproliferation gefördert und der Zyklus aufrechterhalten wird³³. Krebserkrankungen, die häufig osteolytische Knochenmetastasen verursachen, sind das Mamma-, Bronchial- oder Nierenzellkarzinom und das Multiple Myelom, während sich osteoblastische Metastasen vorwiegend beim Prostatakarzinom zeigen³⁴. Bei der letztgenannten Form der Knochenmetastasierung liegt eine nicht abschließend geklärte

Knochenneubildung vor, die sich einerseits auf pro-osteoblastogene Faktoren wie knochenmorphogenetische Proteine, andererseits auf die antiresorptive Wirkung von Endothelin-1 oder dem Prostata-spezifischen Antigen zurückführen lassen kann³⁵⁻³⁷.

Die ursprüngliche Kategorisierung in osteolytische und osteoblastische Metastasen basiert auf röntgenologischen Befunden, wobei die konventionelle Projektionsradiographie nach wie vor als bevorzugtes differentialdiagnostisches Verfahren bei Erstvorstellung von Patienten mit Knochenschmerzen sowie zur Beurteilung möglicher Komplikationen im Verlauf eingesetzt wird³⁸. Als Screeningverfahren der Wahl gilt bei vorbekannter Tumorerkrankung die Skelettszintigraphie mit Technetium-99m, welche ausschließlich osteoblastische Aktivitäten erfasst und osteolytische Läsionen indirekt über die damit verbundenen reaktiven Umbauprozesse detektiert⁶. Ergänzend wird die Computertomographie zur Evaluation struktureller Veränderungen des Skeletts und zur Biopsieplanung verwendet, während die Magnetresonanztomographie bei Fragestellungen hinsichtlich des Knochenmarks oder des Weichteilgewebes zum Einsatz kommt. Darüber hinaus lässt sich mittels Positronen-Emissions-Tomographie die Stoffwechselaktivität sowohl intra- als auch extraossärer Metastasen anhand ihrer Fluor-18-Fluor-Desoxyglukoseaufnahme darstellen und eine weitere Ausbreitungsdiagnostik ersetzen^{38,39}. Um zusätzliche diagnostische Informationen zu erhalten, können neben einer Untersuchung des Blutbildes auch Parameter wie Calcium, Phosphat, Parathormon und alkalische Phosphatase sowie Knochenmarker, darunter das N-aminoternale Typ-I-Kollagen-Telopeptid, herangezogen werden^{6,40}.

2.1.2. Therapeutische Optionen

Die Therapie von Knochenmetastasen weist in erster Linie palliativen Charakter auf und umfasst sowohl lokale als auch systemische Behandlungsmethoden, die in Anbetracht des Primärtumors variieren und oft in Kombination eingesetzt werden. Zu den lokal angewendeten Therapieansätzen zählen einerseits strahlentherapeutische, andererseits chirurgische Verfahren. Dabei hat sich die Bestrahlung als Standardmethode zur Schmerzlinderung bei Knochenmetastasen etabliert und ist außerdem bei Gefahr einer pathologischen Fraktur oder Rückenmarkskompression indiziert^{39,41}. Der zugrundeliegende Mechanismus ist eine strahleninduzierte Ossifikation, die nach etwa vier Wochen einsetzt und bei etwa 80% der Patienten zu einer partiellen Schmerzlinderung führt, während bis zu ein Drittel von einem vollständigen Ansprechen berichtet^{9,42}. In Bezug auf die Wirksamkeit zeigen fraktionierte Schemata mit 10 x 3 Gy oder 5 x 4 Gy keinen wesentlichen Unterschied zu der Strahlentherapie mit einer einzelnen Fraktion von 8 Gy^{43,44}. Darüber hinaus stehen diverse lokale sowie großflächige Bestrahlungsverfahren zur Auswahl, wie etwa die Halbkörperbestrahlung und die Radionuklidtherapie, die unter Verwendung der radioaktiven Isotope Strontium-89 oder Samarium-153 erfolgt⁴¹.

Auf chirurgische Interventionen wird bei pathologischen Frakturen oder neurologischen Komplikationen zurückgegriffen, wobei neben den herkömmlichen Verfahren zunehmend minimal-invasive Techniken wie die perkutane Vertebroplastie oder Kyphoplastie zum Einsatz kommen. Beide Methoden stellen zementbasierte Eingriffe zur Wirbelkörperstabilisierung dar, welcher im Falle der Kyphoplastie eine zusätzliche Aufrichtung mittels Ballonkatheter vorausgeht^{6,45,46}. Eine alternative Therapieoption für spinale Läsionen ist die stereotaktische Radiochirurgie, bei der Metastasen nicht-invasiv durch Verwendung hochfokussierter Strahlung behandelt werden³⁴. Des Weiteren sind thermische Ablationsverfahren wie die Radiofrequenz- oder Kryoablation sowie der hochintensive fokussierte Ultraschall verfügbar. Im Zuge dessen wird, mit Ausnahme der letztgenannten Methode, eine Sonde in das Tumorgewebe eingebracht und dieses anschließend durch Hitze oder Kälte zerstört^{47,48}. Zuletzt besteht die Möglichkeit der angiographischen Embolisierung oder einer Kombination aus elektrischen Impulsen und intravenösen Chemotherapeutika im Rahmen der Elektrochemotherapie^{49,50}.

Bei der systemischen Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen werden ebenso vielfältige Ansätze angewendet, darunter zytostatische, zielgerichtete oder antihormonelle Therapien sowie die antiresorptive Behandlung mit Bisphosphonaten und Denosumab^{39,41}. Unter einer Vielzahl von Optionen beinhaltet die Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms den Einsatz von Anthrazyklinen wie Doxorubicin und Epirubicin, Taxanen wie Paclitaxel oder Docetaxel sowie des Alkylans Cyclophosphamid, sowohl in Mono- als auch Kombinationstherapie^{51,52}. Hingegen nehmen Zytostatika bei der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eine untergeordnete Rolle ein, wobei Docetaxel etwa für kastrationsresistente Tumore verwendet werden kann⁵³. Darüber hinaus sprechen Bronchialkarzinome vor allem auf platinhaltige Kombinationen an, während in Fällen anderer in den Knochen metastasierender Erkrankungen wie dem Nierenzellkarzinom auf eine Chemotherapie verzichtet wird⁵⁴⁻⁵⁶.

Stattdessen wird auf die zielgerichtete Therapie zurückgegriffen, die gegen spezifische Strukturen oder Signalwege in Krebszellen wirkt und somit deren Wachstum inhibiert. Dabei kommen monoklonale Antikörper, Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, niedermolekulare Inhibitoren und Immuntherapeutika zur Anwendung⁵⁷. So werden sowohl bei der Behandlung des Bronchial- als auch des Nierenzellkarzinoms Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Nivolumab und Ipilimumab, der gegen den Gefäßwachstumsfaktor VEGF gerichtete Antikörper Bevacizumab sowie verschiedene Tyrosinkinase- oder Multikinase-Inhibitoren eingesetzt^{55,56}. Einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung des Mammakarzinoms stellen die neuartigen CDK4/6-Inhibitoren wie Palbociclib dar, die sich gegen Cyclin-abhängige Kinasen richten und bei Hormonrezeptor-positiven sowie humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativen Tumoren gemeinsam mit der antihormonellen Behandlung empfohlen werden^{51,58}. Im Vergleich zur endokrinen Monotherapie bewirkt der kombinierte Einsatz beim metastasierten

Brustkrebs ein progressionsfreies Überleben von rund 25 Monaten, wobei ein potenzieller Vorteil bei Patienten mit isolierter ossärer Metastasierung gegenüber solchen mit viszeralen Absiedlungen erkennbar ist⁵⁹. Demgegenüber erhalten Betroffene bei Vorliegen einer HER2-Mutation die entsprechenden Antikörper Trastuzumab oder Pertuzumab^{51,58}. Die Inhibition der sogenannten Poly-ADP-Ribose-Polymerasen mittels Olaparib ist ein weiterer therapeutischer Ansatz, der nicht nur beim Mamma-, sondern auch beim Prostatakarzinom Anwendung findet^{51,53}. Dabei wird den infolge einer BRCA1/2 Mutation durch PARPs initiierten alternativen DNA-Reparaturvorgängen in den Krebszellen entgegengewirkt⁶⁰.

Eine ebenso für beide Tumorarten verwendete Behandlungsoption ist die endokrine Therapie, deren Ziel darin besteht, das Wachstum hormonabhängiger Krebszellen zu kontrollieren, indem der Einfluss von Testosteron oder Östrogen reduziert wird. Dies geschieht beim Prostatakarzinom durch beidseitige Orchiektomie oder durch Verabreichung von Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (z.B. Leuprorelin, Goserelin) sowie -Antagonisten (z.B. Degarelix), die einerseits auf der Downregulation hypophysärer Rezeptoren, andererseits auf deren direkten Blockade basieren^{61,62}. Der erzielte antiandrogene Effekt kann durch Kombination mit dem Steroid Abirateron oder den Androgenrezeptor-Inhibitoren Apalutamid und Enzalutamid ergänzt werden⁵³. Die Auswahl der endokrinen Therapie erfolgt beim Mammakarzinom in Abhängigkeit vom Menopausenstatus, da präklimakterisch eine zusätzliche ovarielle Suppression chirurgischer oder medikamentöser Form unter Verwendung von GnRH-Analoga erforderlich ist⁵¹. Weitere verfügbare Substanzen vermitteln ihre Wirkung entweder über den Östrogenrezeptor, zum Beispiel der selektive Östrogenrezeptor-Modulator Tamoxifen sowie der Östrogenrezeptor-Downregulator Fulvestrant, oder über die Hemmung der Östrogensynthese wie die Aromataseinhibitoren Letrozol, Anastrozol und Exemestane, wobei die beiden letztgenannten Wirkstoffklassen bevorzugt postmenopausal eingesetzt werden⁶³.

Die abschließend zu betrachtende Therapiekomponente umfasst antiresorptiv wirkende Agenzien wie Bisphosphonate und Denosumab. Erstere stellen strukturelle Analoga von Pyrophosphaten dar, einem natürlichen Bestandteil der Knochensubstanz, sodass sie insbesondere im Bereich der Umbauzonen akkumulieren und dort die Osteoklastenaktivität wie auch -differenzierung hemmen. Durch die strukturellen Unterschiede ihrer Seitenketten lassen sich zwei Arten von Bisphosphonaten unterscheiden: die nicht-nitrogenhaltigen Bisphosphonate, darunter Etidronat oder Clodronat, sowie die heutzutage häufiger verwendeten und potenteren nitrogenhaltigen Bisphosphonate, zu denen Pamidronat, Alendronat und Zoledronat gehören^{39,64}. Sie können sowohl oral als auch intravenös appliziert werden und finden Anwendung bei skelettalen Komplikationen wie Schmerzen, Frakturen oder Hyperkalzämie, deren Auftreten um drei bis sechs Monate verzögert wird^{39,41,65}. Zudem deuten Studien darauf hin, dass Bisphosphonate die Tumorzellproliferation und -metastasierung beeinflussen und somit einen antitumoralen Effekt ausüben^{66,67}. Eine alternative Methode der Osteoklasteninhibition bietet der

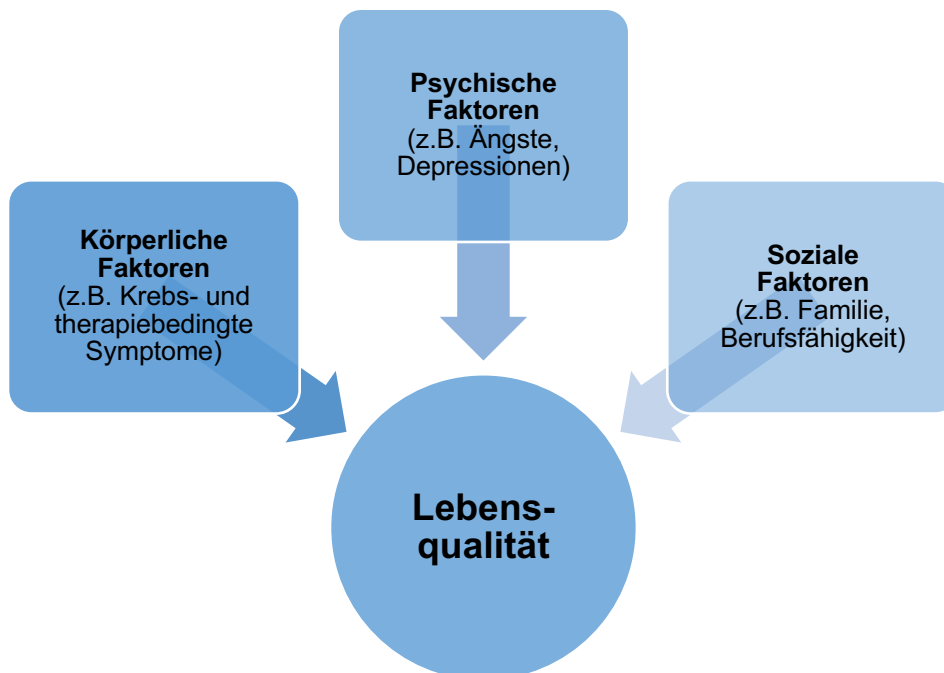
monoklonale Antikörper Denosumab, der spezifisch gegen den Receptor Activator of NF- κ B Ligand gerichtet ist und dessen Rezeptorbindung hemmt. Die Applikation erfolgt subkutan mit einer Standarddosis von 120 mg im Abstand von vier Wochen, wobei im Vergleich zu den Bisphosphonaten keine Akkumulation im Knochengewebe auftritt und die Elimination unabhängig von der Nierenfunktion verläuft^{68,69}. Im direkten Vergleich mit Zoledronat bewirkt Denosumab eine längere Verzögerung sowohl des ersten als auch nachfolgender skelettaler Ereignisse, jedoch bestehen keine Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens oder der Zeit bis zur Krankheitsprogression⁷⁰.

2.2 Folgen der Krebserkrankung und medizinischen Therapie

2.2.1. Lebensqualität im Kontext von Krebs

Während sich die onkologische Forschung in der Vergangenheit vorrangig auf die Gesamtüberlebenszeit der Patienten fokussierte, hat sich heutzutage parallel dazu die Lebensqualität als bedeutsame Grundlage für Wissenschaft und Praxis etabliert⁷¹. Lebensqualität, definiert durch die World Health Organization, bezieht sich auf die Auffassung einer Person über ihre Stellung im Leben unter Berücksichtigung ihrer Kultur und Wertvorstellungen. Dabei integriert sie persönliche Zielsetzungen, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen⁷².

Abbildung 1:
Einflussfaktoren auf die Lebensqualität



Anmerkung. In Anlehnung an *The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization* von The WHOQOL Group, 1995.

In Bezug auf die Gesundheit repräsentiert Lebensqualität ein multidimensionales Konzept, das die körperlichen, psychischen und sozialen Elemente des Wohlbefindens sowie der Funktionsfähigkeit aus subjektiver Perspektive erfasst, wobei sowohl positive als auch negative Aspekte von Gesundheit und Krankheit einbezogen werden^{72,73}. Krebs ist eine komplexe Erkrankung, deren Einfluss weit über die rein physischen Aspekte hinausreicht und das Leben der Betroffenen in vielerlei Hinsicht prägt. Hinzu kommen meist langfristige sowie nebenwirkungsreiche Therapien, sodass in der Gesamtbetrachtung diverse Folgen auf biopsychosozialer Ebene resultieren und das Wohlbefinden beeinflusst wird⁸. So verdeutlichen diverse Studien, dass die Lebensqualität von Krebspatienten sowohl unmittelbar nach Diagnosestellung als auch im Zuge der Therapie abnimmt und über einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren trotz abgeschlossener Behandlung eingeschränkt bleibt⁷⁴⁻⁷⁶.

In fortgeschrittenen Tumorstadien, zu denen die Knochenmetastasierung gehört, erreichen Morbidität und Mortalität ihren Höhepunkt, wodurch dem Schutz der Lebensqualität eine besonders wichtige Rolle zukommt. In diesem Zusammenhang werden das Vorliegen von Fatigue, Schmerzen, Appetitverlust, muskuloskelettalen Problemen und vor allem skelettbezogenen Ereignissen als negative Einflussfaktoren auf die Lebensqualität betrachtet. Ebenso tragen körperliche Inaktivität sowie verschiedene somatische und psychische Komorbiditäten wie Ängste oder Depressionen wesentlich zur Beeinträchtigung dieser bei^{16-18,74,77-80}. Demgegenüber gelten ein guter Leistungsstatus im Alltag, die Ausübung einer beruflichen Tätigkeit, ein höherer Bildungsstand wie auch eine stabile Funktion nicht nur im physischen, sondern auch im sozialen, kognitiven und emotionalen Bereich als positive Prädiktoren für die Lebensqualität⁸¹. Indem die negativen Auswirkungen von Krebserkrankungen und deren Therapien sowohl in der akuten Behandlungsphase als auch im Verlauf der Rehabilitation reduziert werden, lassen sich die Lebensqualität sowie die Gesamtüberlebensdauer deutlich steigern, wobei der erstere Endpunkt den letztgenannten nachweislich signifikant beeinflusst⁸²⁻⁸⁴.

2.2.2. Psychische und Psychosoziale Aspekte

Der Verlauf von Krebserkrankungen wird von diversen psychischen Komorbiditäten begleitet, wobei Tumorpatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten ebensolcher Beschwerden aufweisen⁸⁵⁻⁸⁹. Insgesamt ist etwa jeder dritte Krebskranke von einer psychischen Störung betroffen, darunter stellt die Depression mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 20% über diverse Tumorarten hinweg die häufigste Diagnose dar^{85,90}. Des Weiteren treten in diesem Zusammenhang vermehrt Dysthymien, Angststörungen einschließlich posttraumatischer Belastungsstörungen oder sozialer Phobien sowie Anpassungs- und Schmerzstörungen auf^{86,91}. Dabei wirken sich das Fortschreiten der Tumorerkrankung, das Vorhandensein von Fernmetastasen und die damit einhergehenden Komplikationen wie Schmerzen oder Frakturen negativ auf die psychische Funktion aus^{16,92,93}. Infolgedessen

besteht die Gefahr einer eingeschränkten Therapieadhärenz wie auch erhöhter Hospitalisierungsraten und Mortalität^{94,95}. Zudem ist eine Beeinträchtigung des Selbst- und Körperbildes infolge krankheits- oder therapieassoziierter physischer Veränderungen möglich, die mit Stigmatisierung, sozialer Isolation sowie Einsamkeit einhergehen können. Diese umfassen Veränderungen des äußeren Erscheinungsbilds, beispielsweise infolge von Haarausfall, aber auch sensorische Ausfälle in Form von Taubheitsgefühlen sowie funktionelle Störungen wie Impotenz⁹⁶⁻⁹⁸. Eine zusätzliche psychosoziale Herausforderung, insbesondere für ältere Patienten und solche mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung, besteht im Verlust der Selbstständigkeit und der daraus resultierenden Abhängigkeit von Pflegepersonen, wodurch nicht nur der Patient, sondern auch das familiäre Umfeld einen potenziell erhöhten Leidensdruck erfährt⁹⁹⁻¹⁰¹. Abschließend ziehen Krebserkrankungen langfristige negative Konsequenzen für die berufliche und finanzielle Lage der Betroffenen nach sich. Ein erheblicher Anteil der Patienten ist aufgrund seiner Erkrankung schwerbehindert oder in der Arbeitsfähigkeit beeinträchtigt. Außerdem ist die Fortführung der beruflichen Tätigkeit unter den früheren Bedingungen für viele nicht möglich, ebenso wie eine Rückkehr zum bisherigen Arbeitgeber. Dies hat zur Folge, dass etwa die Hälfte der Krebspatienten mit finanziellen Herausforderungen konfrontiert ist, insbesondere angesichts steigender Medikamenten- oder Transportkosten, und vermehrten Unterstützungsbedarf äußert^{102,103}.

2.2.3. Skelettale Komplikationen

Die Präsenz von Knochenmetastasen erhöht die Morbidität des Skelettsystems und stellt somit einen bedeutsamen Faktor für die physische Funktion der betroffenen Patienten dar. Zu dem breiten Spektrum an potenziellen skelettbezogenen Ereignissen oder Komplikationen gehören Schmerzen, Hyperkalzämien, pathologische Frakturen sowie Rückenmarks- und Nervenwurzelkompressionen^{2,104}. Sie betreffen Patienten mit Knochenmetastasen in durchschnittlichen Abständen von drei bis sechs Monaten, wobei das Auftreten eines skelettalen Ereignisses das Risiko für weitere Vorfälle erhöht, ebenso wie eine hohe Metastasenlast oder ein ausgeprägter Knochenumbau, gemessen an den Biomarkern alkalische Phosphatase und N-Telopeptid^{2,105-107}. Ossäre Komplikationen können sich auch als unerwünschte Folge gängiger Therapieverfahren wie einer Chemo- oder Antihormontherapie manifestieren, bedingt durch die Aufhebung der osteoprotektiven Wirkung von Östrogen¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Weiterhin können Rippenfrakturen durch Faktoren wie eine Strahlentherapie oder die Langzeitanwendung von Bisphosphonaten begünstigt werden^{111,112}.

Metastasenbedingte Knochenschmerzen sind bei etwa 80% der Patienten mit entsprechenden Läsionen anzutreffen und stellen die häufigste Skelettkomplikation dar. Sie resultieren aus den strukturellen Veränderungen des Knochengewebes, der Invasion und Stimulation umliegender Nervenzellen sowie aus kompensatorisch einsetzenden stabilisierenden Muskelkontraktionen.

Das zusätzliche Vorhandensein von neurologischen Ausfallerscheinungen weist auf eine mögliche Rückenmarkskompression hin, die bei etwa 10% aller Patienten mit Knochenmetastasen auftritt und eine Notfallsituation darstellt^{9,104,113}. Trotz Strahlen- und Schmerztherapie bleiben die Beschwerden bei zahlreichen Patienten weiterhin bestehen und zeigen einen ungedeckten Behandlungsbedarf auf^{114,115}.

Pathologische Frakturen, die definitionsgemäß auf kein adäquates Trauma zurückzuführen sind, bilden die zweithäufigste skelettale Komplikation und weisen in Studien eine Häufigkeit von bis zu 40% beim multiplem Myelom oder Brustkrebs auf, während sie bei Patienten mit Prostata- und Bronchialkarzinom in rund 20% der Fälle vorkommen^{116–120}. Sie betreffen am häufigsten die Wirbelsäule, gefolgt von den Rippen, Röhrenknochen sowie dem Becken und führen zu Schmerzen bei Bewegung wie auch Einschränkungen der Mobilität. Damit einhergehend sind zum einen ausgedehnte Rekonvaleszenzzeiten und zum anderen erhöhte medizinische Behandlungskosten festzustellen^{121–124}. Die Verordnung von Bettruhe stellt eine gängige Maßnahme in diesem Zusammenhang dar, jedoch kann die körperliche Inaktivität zu einer Schmerzaggravation, zunehmenden Funktionsverlusten des muskuloskelettalen Systems mit folglich erhöhter Sturz- und Frakturanfälligkeit sowie kardiovaskulären Komplikationen führen^{22,23}. Ferner besteht für Krebspatienten ein erhöhtes Risiko, aufgrund von Frakturen hospitalisiert zu werden und im Zuge dessen zu versterben^{117,123,125}.

Zuletzt entwickeln bis zu 30% der Tumorpatienten infolge des Knochenabbaus sowie durch ektope PTHrP-Sekretion eine Hyperkalzämie, welche mit Funktionsstörungen des Gastrointestinaltraktes, der Nieren wie auch des zentralen Nervensystems einhergeht und als ungünstiges prognostisches Zeichen betrachtet wird^{104,126}. Nach Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses berichten Betroffene von bedeutsamen Rückgängen in den verschiedenen Lebensqualitätsparametern, darunter des körperlichen (z.B. Schmerzen, Fatigue), emotionalen (z.B. Depression, Angst) und funktionalen Wohlbefindens (z.B. eingeschränkte Alltagsfähigkeit). Dabei spielen mit diesen Ereignissen verbundene Behandlungen wie auch Krankenhausbesuche eine wichtige Rolle^{17,77,93,127}. In einer Stichprobe von Brustkrebspatientinnen ergab sich zudem ein verkürztes medianes Überleben von etwa sieben Monaten bei Vorliegen skelettaler Komplikationen, während Patientinnen ohne ein solches Ereignis eine Überlebenszeit von 16 Monaten verzeichneten³⁹.

2.2.4. Physische Folgen und Fatigue

In Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Tumorerkrankung und der erhaltenen Therapie können Patienten mit Knochenmetastasen neben skelettalen Komplikationen zusätzliche körperliche Nebenwirkungen erfahren, die mit kurz- oder langfristigen Beeinträchtigungen der Lebensführung sowie -qualität einhergehen^{74,79}. So kann die Behandlung des Mammakarzinoms mit Anthrazyklinen und Trastuzumab sowohl separat angewandt als auch in Kombination

myokardiale Schäden verursachen, während platinhaltige Chemotherapien in etwa 70% der Fälle zu einer peripheren Polyneuropathie führen^{13,128}. Des Weiteren wurde im Kontext diverser Behandlungsmethoden, darunter der Chemo-, Antihormon- und Strahlentherapie, ein vermehrtes Auftreten kognitiver Dysfunktionen festgestellt, die zum Teil über ein Jahr nach Therapieabschluss fortbestanden^{14,129}. Weitere gängige Nebenwirkungen der endokrinen Therapie stellen menopausale Beschwerden wie Hitzewallungen oder Schlaflosigkeit, muskuloskelettale Schmerzen und Osteopenie mit erhöhtem Osteoporoserisiko dar^{15,130}. Unter antihormoneller Behandlung sind bei Patienten mit Mamma- und Prostatakarzinom außerdem Veränderungen des Körpergewichtes wie auch seiner Zusammensetzung zu beobachten^{131,132}. Zuletzt besteht bei chirurgischen Eingriffen wie der radikalen Prostatektomie die Gefahr einer Harninkontinenz sowie die Möglichkeit eines sekundären Lymphödems nach axillärer Lymphknotenentfernung, wobei Bestrahlungen in diesen Regionen als ein zusätzlicher Risikofaktor gelten^{11,12}.

Eine Begleiterscheinung von onkologischen Erkrankungen, die sowohl physische als auch psychische Elemente beinhaltet, ist die tumorassoziierte Fatigue. Sie ist definiert als anhaltendes, subjektives sowie als belastend wahrgenommenes Gefühl von körperlicher, emotionaler und/oder kognitiver Erschöpfung im Zusammenhang mit Krebserkrankungen wie auch deren Therapie, das nicht im Verhältnis zu einer körperlichen Verausgabung steht und die reguläre Funktionsweise beeinträchtigt. Verglichen mit der Müdigkeit, die bei gesunden Personen auftritt, stellt die Fatigue bei Tumorpatienten eine intensivere und belastendere Empfindung dar, die sich durch Ruhe unzureichend lindern lässt¹³³. Sie manifestiert sich als eines der verbreitetsten tumorassoziierten Symptome bei bis zu 90% aller Krebspatienten, wobei in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, zu denen die Knochenmetastasierung gehört, nicht nur die Häufigkeit, sondern auch die Intensität des Erschöpfungszustands zunimmt^{10,93,134-137}.

Die Genese des Fatigue-Syndroms ist multifaktoriell und kann sowohl durch die Tumorerkrankung selbst als auch durch die angewendeten Therapien sowie diverse vorbestehende somatische oder psychische Komorbiditäten beeinflusst werden^{133,134,138}. Unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache übt Fatigue einen nachteiligen Einfluss auf die Funktionsfähigkeit sowie die Lebensqualität aus und beeinträchtigt alltägliche, soziale wie auch berufliche Aktivitäten¹³⁹⁻¹⁴¹. Unter den zuvor aufgeführten Behandlungsoptionen weisen die Chemo- und Strahlentherapie das höchste Vorkommen von Fatigue auf, welches sich je nach Studie auf 70-90% beläuft, und gehen außerdem mit progredienten Fatigue-Verläufen einher^{10,135,139,142}. Erschöpfung wird ebenso in Verbindung mit endokrinen und zielgerichteten Behandlungen beobachtet und stellt eine relevante Ursache für Dosisreduktionen, Therapieunterbrechungen oder -abbrüche dar^{59,140,143-145}. Zusätzlich bestehen Assoziationen mit verschiedenen Symptomen wie Depressivität, Kachexie, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit sowie Diarrhoe. Die Ausprägung der Fatigue wird dabei von etwa 30-50% der Patienten

als moderat bis schwerwiegend eingeschätzt^{10,134,137,146,147}. Sie berichten im Zuge dessen von generalisiertem Schwächegefühl, Konzentrationsstörungen, Motivations- oder Interessensverlust sowie emotionaler Labilität¹⁴⁸. Verlaufsbeobachtungen an Brustkrebspatientinnen belegen, dass die Erschöpfungssymptomatik bei mindestens 20% der Betroffenen über einen Zeitraum von zehn Jahren nach Diagnose persistiert, sodass Fatigue nicht nur ein Problem der Akuttherapie darstellt, sondern auch auf längere Sicht relevant bleibt¹⁴¹.

2.3 Individualisierte Bewegungstherapie

2.3.1. Krebs und Bewegung

Vor dem Hintergrund zunehmender Evidenz über die Auswirkungen von Krebserkrankungen und die darauf Einfluss nehmenden Faktoren erweist sich die Implementierung dieser Erkenntnisse in Form von maßgeschneiderten supportiven Therapien als unabdingbar. Während die individualisierte Bewegungstherapie in diesem Kontext als Beispiel fungiert, zeigt sich im Bereich der medizinischen Therapie eine rapide wachsende Anwendung ebensolcher personalisierter Behandlungsansätze, insbesondere durch zielgerichtete Therapeutika^{57,144,145}. In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die Bewegungstherapie gemäß diversen Studien als durchführbar, sicher und wirksam erwiesen, sodass sie kürzlich in die S3-Leitlinien implementiert wurde^{82,149–151}. Zuvor berichteten rund 80% der Patienten im Rahmen einer Befragung über tumorassoziierte Fatigue, dass ihnen keine Gegenmaßnahme oder das Einhalten von Bettruhe empfohlen wurde, wohingegen 5% den Ratschlag zu sportlicher Betätigung erhielten¹³⁹. Aktuelle Forschungsergebnisse verdeutlichen, dass weiterhin etwa 80% der Tumorpatienten keine oder unzureichende körperliche Aktivität ausüben und ein bedeutender Anteil nach Abschluss der Krebstherapie inaktiv wird, insbesondere in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien^{152–156}. Diese Zahlen unterstreichen die Notwendigkeit, qualitätsgesicherte Versorgungskonzepte zu schaffen wie auch flächendeckend einzuführen, sodass sämtliche Patienten von den Vorteilen der Bewegungstherapie profitieren können^{157,158}.

Die positiven Effekte von körperlicher Aktivität reichen von der Prävention über die Akuttherapie bis hin zur Rehabilitation und Nachsorge, wobei geringere Krankheitssymptome und Therapiebeschwerden ebenso wie eine gesteigerte Adhärenz, Funktionsfähigkeit, Lebensqualität sowie Überlebenszeit nachgewiesen wurden^{21,82,149,159}. Dementsprechend sehen die allgemeinen Trainingsempfehlungen für Krebspatienten sowohl im Verlauf als auch nach Abschluss der onkologischen Therapie eine regelmäßige körperliche Betätigung in Form von Ausdauer-, Krafttraining oder deren Kombination über einen Zeitraum von mindestens acht bis zwölf Wochen vor. Dabei werden drei aerobe Trainingseinheiten von moderater Intensität für eine dreißigminütige Mindestdauer angeraten, wobei ein wöchentliches Pensum von 150 Minuten moderater Aktivität, 75 Minuten intensiver Aktivität oder einer äquivalenten Kombination aus

beidem anzustreben ist. Bezüglich des Muskeltrainings lautet die Empfehlung, dieses mindestens zweimal wöchentlich in Form von zwei oder drei Sätzen mit je acht bis 15 Wiederholungen pro Muskelgruppe in den Bewegungsplan zu integrieren und Regenerationsphasen von rund 48 Stunden einzuplanen. Es sollte dynamische Übungen mit konzentrischen sowie exzentrischen Kontraktionen beinhalten, gegebenenfalls ergänzt durch ein isometrisches Training, und kann unter Verwendung von Kraftgeräten, Freihanteln, Widerstandsbändern oder des Eigengewichts erfolgen. Im Zuge dessen werden Belastungen von mindestens 60% des One-Repetition-Maximum angestrebt, was dem bei einer Wiederholung maximal mobilisierbaren Gewicht entspricht^{19,149,160}.

Durch Ausführung eines an diesen Anweisungen orientierten Trainings konnten in diversen Studienpopulationen, darunter gastrointestinalen Tumorpatienten unter palliativer Chemotherapie sowie Überlebenden einer Brustkrebserkrankung, bedeutsame Verbesserungen hinsichtlich Fatigue und Lebensqualität erzielt werden^{160–163}. Dabei wiesen Frauen, die nach einer Brustkrebstherapie körperlich aktiv waren, ein vergleichbar hohes Niveau an Lebensqualität wie Teilnehmerinnen ohne Tumorerkrankung auf⁸⁰. Zusätzlich dazu wurden in einer Gruppe von Lymphödem-Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom infolge zweimal wöchentlichen Gewichthebens über die Dauer von einem Jahr ödembezogene Beschwerden und Exazerbationen signifikant reduziert¹⁶⁴. Bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen unter Androgendeprivationstherapie wurden über sämtliche Tumorstadien hinweg sowohl nach isoliertem Krafttraining als auch durch Kombination mit einem Ausdauertraining förderliche Effekte beobachtet. Diese betrafen die Muskelkraft, Leistungsfähigkeit sowie Körperkomposition, während gleichzeitig die kardiorespiratorische Fitness positiv beeinflusst wurde und das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen abnahm^{162,165–168}. Nach zwölf Monaten Kraft- und Impacttraining schätzten Patienten unter antiandrogener Behandlung, darunter ein Viertel mit metastasierter Erkrankung, ihre körperliche Funktion sowie die erlebte Beeinträchtigung als verbessert ein¹⁶⁹. Diese Effekte ließen sich auch bei metastasierten Lungenkarzinompatienten unter einer alleinigen oder mit einer Bestrahlung kombinierten Chemotherapie replizieren^{170,171}.

Im Hinblick auf psychische Endpunkte wie Angst und Depression hat sich ein ausschließliches Muskeltraining als unzureichend wirksam erwiesen. Stattdessen empfiehlt sich eine Kombination mit aerobem Training, wobei eine stärkere Verringerung depressiver Symptome mit zunehmendem Trainingsumfang angenommen wird^{149,165}. Hingegen haben Studien über tumorassoziierte Fatigue eine inverse Assoziation zwischen der Trainingsintensität und der Reduktion von Erschöpfungssymptomen ergeben, weshalb niedrige Trainingsdosen über einen längeren Interventionszeitraum bevorzugt werden. Insbesondere während der Akutbehandlung, wie etwa im Verlauf eines Chemotherapiezyklus, ist es erforderlich, mit begrenzter körperlicher Aktivität zu beginnen und diese nach Beendigung der Therapie schrittweise zu steigern^{87,172}. Im Rahmen eines dreiwöchigen Rehabilitationsprogramms wurde die größte Verbesserung

der Erschöpfungssymptomatik bei einem wöchentlichen Energieverbrauch von 3.000 kcal verzeichnet, wobei positive Effekte bereits nach geringerer Aktivität auftraten, während sich oberhalb des genannten Niveaus keine bedeutsamen Vorteile zeigten¹⁷³. Zudem kann ein im Anschluss an die Krebsbehandlung ausgeführtes Training im tiefen Wasser kurzzeitig zur Linderung depressiver Symptome beitragen und sich über mindestens sechs Monate hinweg positiv auf das Fatigue-Syndrom auswirken¹⁷⁴. Weitere nebenwirkungsspezifische Trainingsempfehlungen umfassen ein Schließmuskeltraining nicht nur bei manifester Harninkontinenz, sondern auch bei erhöhtem Inkontinenzrisiko, bedingt durch ein urologisches, kolorektales oder gynäkologisches Karzinom sowie im geriatrischen Setting^{19,175}. Außerdem wird im Falle einer Polyneuropathie, wie sie nach bestimmten chemotherapeutischen Behandlungen auftritt, zur Ausführung eines sensomotorischen Trainings geraten¹⁹.

Körperliche Aktivität hat über diverse Studien und Patientenpopulationen gerechnet eine signifikante Senkung der Gesamtsterblichkeit gezeigt, wobei eine relative Risikoreduktion um bis zu 50% für Brust-, Prostata- sowie Darmkrebs angenommen wird¹⁷⁶. Überlebensvorteile wurden für lokal invasiven Brustkrebs, insbesondere bei Hormonrezeptorpositivität, bereits ab einer wöchentlichen Stunde Gehen beobachtet, während der größte Effekt bei einem Zeitumfang von drei bis fünf Stunden pro Woche vorlag¹⁷⁷. In einer Gruppe von Stadium eins bis vier Prostatakarzinompatienten wurde zudem festgestellt, dass eine intensive körperliche Betätigung von drei Stunden verglichen mit einer Stunde in der Woche zu einer um 49% verringerten Gesamtmortalität führte und das Risiko, an der zugrundeliegenden Tumorerkrankung zu versterben, um 61% reduzierte¹⁷⁸. Insgesamt erwiesen sich supervidierte Trainingsprogramme nicht überwachten Interventionen als überlegen, wobei letztere einen höheren Aufwand erfordern, um die gewünschten Effekte zu erzielen^{159,175}. Abschließend zeigt sich, dass individualisierte und ressourcenadaptierte Bewegungsprogramme nicht nur umsetzbar und effektiv sind, sondern auch nachhaltige positive Resultate hervorbringen ebenso wie Kosten durch ungeplante Behandlungen reduzieren¹⁷⁹⁻¹⁸². Um evidenzbasierte Trainingsprogramme für fortgeschrittene Tumorpatienten implementieren zu können, ist jedoch weitere Forschung erforderlich, zumal sie in den meisten Arbeiten einen geringen Anteil der Probanden darstellen und häufig kollektiv betrachtet werden, ohne dass nach Metastasenlokalisierung differenziert wird¹⁷⁸.

2.3.2. Evidenzlage bei Knochenmetastasen

Kürzlich durchgeführte Erhebungen an Brustkrebspatientinnen, darunter etwa 60% mit Knochenmetastasen, ergaben eine überwiegend positive Haltung gegenüber körperlichem Training, jedoch wurde die Teilnahme an sportlichen Aktivitäten in den meisten Fällen durch physische Einschränkungen oder Unsicherheiten behindert. Im Zuge dessen äußerten sie den Wunsch nach personalisierten Trainingsangeboten sowie nach fachlicher Anleitung durch einen Bewegungsexperten¹⁸³. Nichtsdestotrotz wurden Patienten in solch fortgeschrittenen

Tumorstadien aus Sorge vor Skelettkomplikationen lange Zeit von Trainingsprogrammen ausgeschlossen, wodurch die Evidenz zu diesem Thema begrenzt ist^{162,167,169}. Dies spiegelt sich in der Praxis wider, wo weiterhin immobilisierende Maßnahmen wie orthopädische Korsetts oder das Einhalten von Bettruhe verordnet werden, um das Auftreten von pathologischen Frakturen zu vermeiden²³. Diese Vorgehensweise hat sich jedoch als inkorrekt erwiesen, da fachgerecht gestaltete Bewegungsprogramme von diversen Autoren als sicher sowie gut verträglich für Patienten mit Knochenmetastasen eingestuft wurden, während Bewegungsmangel mit einer reduzierten Körper- und Rollenfunktion wie auch einem verringerten allgemeinen Gesundheitsstatus einherging^{23,156,184,185}.

Basierend auf diesen Erkenntnissen hat die International Bone Metastases Exercise Working Group im Jahr 2022 die weltweit ersten Richtlinien zur Integration der Bewegungsmedizin bei Knochenmetastasierung veröffentlicht¹⁸⁶. Die für diesen Zweck vorgenommene Analyse diverser wissenschaftlicher Arbeiten ergab, dass Bewegungsinterventionen in Form von mindestens einer supervidierten Ausdauer- und/oder Krafttrainingseinheit pro Woche nicht mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse verbunden sind und sich positiv auf die Funktionsfähigkeit wie auch Lebensqualität der Patienten auswirken²⁰. Dementsprechend wird bei der Verordnung eines körperlichen Trainings empfohlen, das Risiko für skelettale Ereignisse sorgfältig gegenüber den potenziellen Vorteilen der Bewegungsmaßnahme abzuwägen, wobei verschiedene läsions-, personen-, krankheits- sowie therapiebezogene Faktoren berücksichtigt werden sollten. Die Bewegungsrichtlinien bei Knochenmetastasierung orientieren sich an den zuvor erwähnten Trainingsempfehlungen für Krebspatienten und legen besonderen Schwerpunkt auf korrekte Körperhaltung, kontrollierte Bewegungsführung und Technik. So wird beispielsweise von Belastungen im unmittelbaren Bereich der Knochenläsionen ebenso wie von übermäßigen Beuge-, Streck- oder Drehbewegungen des Rumpfes abgeraten, insbesondere wenn zusätzliches Gewicht verwendet wird. Um dies erfolgreich umzusetzen, bedarf es laut IBMEWG qualifizierten Personals mit Fachwissen in den Bereichen Bewegungstherapie und Onkologie, das den Trainingsplan konzipiert, überwacht sowie bei Bedarf anpasst¹⁸⁶. In der Initialphase kann es beispielsweise notwendig sein, die Übungen mit minimaler oder ohne Gewichtsbelastung auszuführen und diese schrittweise zu intensivieren, sofern keine Beschwerden auftreten. Wenn andererseits die Mindestdauer eines Trainings nicht erfüllt wird, können täglich mehrere kurze Trainingseinheiten absolviert werden¹⁹. Ergänzend empfehlen einige Autoren in Fällen erheblicher körperlicher Einschränkungen, vor Beginn des Trainings eine physiotherapeutische Behandlung zur Bewegungssteigerung zu verordnen¹⁸⁷.

Eine der zu diesem Thema verfügbaren Studien umfasste ein dreimonatiges supervidiertes Ganzkörpertraining, das hinsichtlich Intensität und Umfang an den allgemeinen Trainingsrichtlinien orientiert war, ebenso wie Druck- oder Scherkräfte in den von Metastasen betroffenen Knochenregionen vermied. Im Zuge dessen wurden signifikante Zunahmen der körperlichen

Funktionsfähigkeit, des Aktivitätsniveaus wie auch der fettfreien Körpermasse festgestellt, die sechs Monate nach Abschluss des Bewegungsprogramms fortbestanden^{184,188}. In einer vergleichbaren Bewegungsintervention, durchgeführt an Patienten unter Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie, die überwiegend von Nierenzellkarzinomen betroffen waren, resultierten ebenfalls positive Effekte auf die Muskelkraft¹⁸⁹. Außerdem konnte nach Integration eines Impacttrainings über den Zeitraum von zwölf Monaten die Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule erhalten werden, während sie an der Hüfte in einigen Fällen zunahm^{185,190,191}. Weitere Studien konzentrierten sich auf ein isometrisches Training der wirbelsäulenstabilisierenden paravertebralen Muskulatur bei Patienten mit spinalen Knochenläsionen, die gleichzeitig einer Strahlen- und Bisphosphonattherapie unterzogen wurden. Das Training wurde an jedem Behandlungstag einer zweiwöchigen Strahlentherapie absolviert und anschließend im häuslichen Umfeld fortgeführt, wobei die Übungen je nach Lokalisation der Metastasen das Becken- oder Beinheben in Rückenlage sowie eine Variation des Vierfüßlerstandes umfassten¹⁹². Dabei zeigten sich eine Steigerung der Mobilität ebenso wie eine Abnahme des mittleren Schmerzniveaus und des Analgetikabedarfs sowohl im Verlauf als auch nach Abschluss der Strahlentherapie^{23,193}. Darüber hinaus äußerten die Patienten geringere Besorgnis über den Verlust ihrer Mobilität und verzeichneten eine signifikante Reduktion der emotionalen Belastung, physischen Erschöpfung wie auch der Alltagsbeeinträchtigung¹²⁷. Schließlich nahm die Knochendichte in den untersuchten Metastasen, insbesondere jenen von osteolytischer Form, nach drei Monaten um 28% und nach sechs Monaten um 80% zu, was wiederum mit einer Absenkung biochemischer Marker des Knochenabbaus einherging^{192,194}. Diese Form des Krafttrainings wurde im weiteren Verlauf an Patienten mit instabilen Wirbelsäulenläsionen angewendet und hat nach mehrfacher Modifikation der Übungen, bedingt durch Schmerzen, Erschöpfung oder Bewegungseinschränkungen, die Kraft in den gewünschten Muskeln verbessert, jedoch liegen keine Erkenntnisse über weitere gesundheitliche Effekte vor^{195,196}.

In Bezug auf aerobes Training haben Studien ergeben, dass ein Aktivitätsniveau von 150 Minuten moderater oder 75 Minuten intensiver körperlicher Betätigung auch bei Knochenmetastasierung mit Vorteilen für die physische und psychische Gesundheit sowie die Lebensqualität assoziiert ist^{156,197}. Dies fand im Rahmen eines zwölfwöchigen multimodalen Bewegungsprogramms für Knochenmetastasen Berücksichtigung, wobei Patienten nicht nur ein supervidiertes Krafttraining erhielten, sondern zusätzlich dreimal wöchentlich Dehnübungen absolvierten und an einem halbstündigen Ausdauertraining auf einem Laufband, Fahrrad oder Rudergehärt teilnahmen. Als Resultat dessen wurden signifikante Anstiege sowohl in der selbstberichteten Leistungsfähigkeit als auch in der objektiv gemessenen Muskelkraft des Unterkörpers festgestellt, ohne dass die Intervention skelettale Komplikationen oder vermehrt Knochenschmerzen hervorrief¹⁹⁸. Ein zwei- bis dreimal wöchentlich durchgeführtes Fußballtraining von jeweils ein-stündiger Dauer erzielte bei Prostatakarzinompatienten, einschließlich solcher mit Beteiligung

des Skelettsystems, vergleichbare Ergebnisse und erhöhte außerdem die Knochendichte im Oberschenkelschaft sowie in der Hüfte^{199,200}. Des Weiteren ist die Prävention von Stürzen aufgrund des damit verbundenen Frakturrisikos von entscheidender Bedeutung, wobei Gleichgewichts- wie auch Dehnübungen, wie sie im Yoga oder Tai-Chi enthalten sind, in dieser Hinsicht förderlich sein können und bereits an Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs angewendet wurden^{19,149,201}. Abschließend gewähren präklinische Untersuchungen einen Einblick in die zukünftige Entwicklung der Bewegungsmedizin, indem sie aufzeigen, dass körperliches Training verschiedene Aspekte wie die Tumordurchblutung, die Apoptoserate sowie die körpereigene Immunabwehr beeinflusst und somit einen Anti-Tumor-Effekt ausübt. Gleichzeitig kann das Ansprechen auf gängige Krebstherapien wie eine Chemo- oder Strahlentherapie durch Bewegung positiv beeinflusst werden²⁰². In Anlehnung an dieses Wissen wird derzeit untersucht, inwiefern gezielte körperliche Aktivität das Tumorwachstum bei metastasierten Krebserkrankungen beeinflusst, wobei Evidenz anhand von Prostata- und Mammakarzinompatienten mit entsprechenden osteoblastischen oder osteolytischen Formen der Knochenmetastasierung gesammelt wird^{203,204}.

2.3.3. OTT-Konzept und CIO-Köln

Die in dieser Dissertationsarbeit verwendeten Daten wurden aus der Onkologischen Trainings- und Bewegungstherapie des Centrums für Integrierte Onkologie Köln bezogen. Dieses bewegungstherapeutische Modellprojekt ist im Jahr 2012 aus einer Kooperation des Universitätsklinikums Köln und der Deutschen Sporthochschule Köln hervorgegangen und hat seit seiner Gründung rund 1.700 Krebspatienten die Teilnahme an supervidierten wie auch individualisierten Bewegungsprogrammen vor, während sowie nach Abschluss der medizinischen Therapie ermöglicht. In diesem Zusammenhang verfolgt die OTT einerseits das Ziel, erkrankungs- oder therapiebedingte Neben- und Auswirkungen zu reduzieren, andererseits die angesichts zunehmender Evidenz als notwendig erachtete Implementierung flächendeckender wie auch qualitätsgesicherter Bewegungstherapieangebote zu initiieren. Auf langfristige Sicht wird außerdem die Etablierung der Bewegungstherapie als Bestandteil der onkologischen Standardtherapie in Ergänzung zur medizinischen Behandlung angestrebt^{157,158}.

Unter den mehr als 60 verschiedenen Krebsentitäten, die von der OTT abgedeckt werden, wird das größte Spektrum von Malignomen der weiblichen Geschlechtsorgane (45%), des Gastrointestinaltraktes (12%), des blutbildenden Systems (12%) und der Prostata (10%) dominiert. Die Aufnahme der Patienten erfolgt unabhängig von der Behandlungssituation, sei es kurativ oder palliativ, sofern eine ärztliche Bescheinigung über die Sporttauglichkeit des Patienten und die Notwendigkeit der Teilnahme an einem Bewegungsprogramm vorliegt. Dabei wird eine zeitnahe Konsultation nach Diagnosestellung empfohlen, um nicht nur präventiv gegen den körperlichen Abbau agieren zu können, sondern auch eine physische und psychische

Vorbereitung auf die bevorstehende Therapie zu erlauben. Nichtsdestotrotz ist die Teilnahme auch während der Nachsorge über einen Zeitraum von mindestens zwölf Wochen möglich. Um eine umfassende Patientenversorgung gemäß aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen zu gewährleisten, findet eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Ärzten, Psychoonkologen, Sportwissenschaftlern und Physiotherapeuten im Rahmen der drei Dimensionen des OTT-Konzepts statt: Versorgung, Wissenschaft und Lehre¹⁵⁷.

Als Resultat dessen wird zum einen die Entwicklung personalisierter Bewegungsprogramme ermöglicht, welche auf die Tumorentität, die medizinische Behandlung einschließlich ihrer Nebenwirkungen ebenso wie auf die persönlichen Ressourcen und Zielsetzungen des Patienten abgestimmt werden, sowie zum anderen die Kontrolle beziehungsweise Anpassung der Trainingspläne im Zuge wiederkehrender Assessments gewährleistet. Das Bewegungsangebot beinhaltet sowohl eigenständige als auch gruppenbasierte supervidierte Übungen, bei Bedarf unter Zuhilfenahme medizinischer Trainingsgeräte, und kann am Wohnort fortgeführt werden^{157,158}. Für die Umsetzung der OTT stellt das CIO Köln eine Trainingsfläche von rund 110 Quadratmetern mitsamt chipkartengesteuerten Fitnessgeräten zur Verfügung. Um diese selbstständig und unkompliziert nutzen zu können, wird jedem teilnehmenden Patienten eine persönliche Chipkarte ausgehändigt, welche die auf ihn abgestimmten Trainingsintensitäten und Geräteeinstellungen enthält. Somit wird ein Training entsprechend der individuellen Belastungs- und Leistungsgrenze gewährleistet²⁰⁵.

Abbildung 2:
Die drei Dimensionen des OTT-Konzepts



Anmerkung. In Anlehnung an *Die Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie* von Niels et al., 2017.

Die Entwicklung und Förderung ebensolcher personalisierter sowie interdisziplinärer Versorgungsansätze gehört zu den Hauptanliegen des CIOs. Dieses wurde im Jahr 2004 von Prof. Dr. Michael Hallek in Köln gegründet und kooperiert seit 2006 mit dem Universitätsklinikum Bonn sowie seit 2018 mit den Unikliniken Aachen wie auch Düsseldorf. Als eines der ersten universitären Krebszentren hat das ehemalige CIO Köln Bonn im Jahr 2008 von der Deutschen Krebshilfe die Auszeichnung als Onkologisches Spitzenzentrum sowie eine ununterbrochene Förderung als solches bis 2018 erhalten. Dieser Status wurde durch das CIO Aachen Bonn Köln Düsseldorf seit 2019 fortlaufend aufrechterhalten. Zudem ist das CIO seit 2013 als Onkologisches Zentrum zertifiziert und weist mit 25 akkreditierten organspezifischen Zentren das umfassendste Versorgungsangebot für Krebspatienten in Deutschland auf. Die Anzahl der dort ambulant behandelten Patienten beläuft sich infolge der 2019 initiierten Verlagerung aller universitätsklinischen Krebsambulanzen in das CIO-Gebäude auf 24.000 pro Jahr und entspricht zwei Drittel aller Krebspatienten des Klinikums. Die im CIO realisierte interdisziplinäre Zusammenarbeit in den Bereichen Forschung, Diagnostik und Therapie kommt für die Patienten in Form von Tumorkonferenzen sowie Spezialsprechstunden zum Ausdruck. Zudem erhalten sie im Rahmen der jährlich rund 300 angebotenen klinischen Studien eine umfassende Betreuung dank des intensiven Austausches zwischen den Studiengruppen und den involvierten Therapeuten. Sogenannte Interdisziplinäre Onkologische Projektgruppen gewährleisten dabei die Qualität der angebotenen Behandlung, indem sie die erwähnten Forschungsaktivitäten überwachen und gemeinsame Arbeitsleitfäden entwickeln^{206,207}.

Zusätzlich zur Bewegungstherapie haben Patienten Zugang zu einer Vielzahl von Versorgungsangeboten, darunter Psychoonkologie sowie Ernährungs- oder Sozialberatung, die innerhalb des CIOs an einem Standort vereint werden²⁰⁸. Dabei setzt sich das CIO für die zügige und weitreichende Zugänglichkeit zu ebendiesen supportiven, aber auch zu neuen medizinischen Therapieansätzen ein, indem es in stetigem Dialog mit diversen Akteuren des Gesundheitswesens steht²⁰⁶. So finden aktuell Verhandlungen mit Krankenversicherungsverbänden und anderen Gesundheitsinstitutionen bezüglich der Finanzierung der OTT statt, wobei bereits einige erfolgreiche Kooperationen etabliert werden konnten. Zudem wurde im Jahr 2015 die Fortbildung Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie entwickelt, die Sport-, Physiotherapeuten sowie Ärzte für das Anleiten einer leitliniengerechten und evidenzbasierten Bewegungstherapie qualifiziert. Die Teilnehmer der sogenannten OTT-Akademie erhalten bei erfolgreicher Absolvierung eine OTT-Therapeuten-Lizenz, welche die Zusammenarbeit mit den teilnehmenden Krankenversicherungen ermöglicht und zweijährlich erneuert werden muss. Dass die Bewegungstherapie zukünftig einen wachsenden Stellenwert einnehmen wird, verdeutlicht sowohl ihre Integration in die S3-Leitlinien als auch die kontinuierlich wachsende Teilnehmerzahl der OTT um mindestens 250 Patienten pro Jahr. Das OTT-Projekt stellt somit eine Perspektive für zukünftige, bundesweite Versorgungskonzepte dar¹⁵⁷.

2.4 Zielsetzung und Fragestellungen

Angesichts unzureichender Evidenz zu bewegungstherapeutischen Maßnahmen bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen verfolgt diese Arbeit das Ziel, die unter realen Bedingungen eintretenden Effekte eines supervidierten und personalisierten Bewegungsprogramms auf die physische und psychische Funktion bei Patienten mit Knochenmetastasen zu erforschen, indem Fragebogendaten zwischen einer mindestens einmal wöchentlich trainierenden Interventionsgruppe und einer weniger frequent trainierenden Kontrollgruppe verglichen werden. In diesem Kontext soll die Frage geklärt werden, inwiefern sich die regelmäßige Teilnahme am OTT-Programm auf die Endpunkte Angst, Depression, Fatigue, Lebensqualität ebenso wie auf das Bewegungsverhalten über den gesamten Teilnahmezeitraum hinweg auswirkt. Im Zuge dessen wird außerdem eruiert, welchen Einfluss ausgewählte Prädiktoren, darunter das Alter und der Body-Mass-Index, auf die oben genannten Zielgrößen ausüben. Vor der Exploration möglicher Interventionseffekte wird untersucht, ob und inwiefern die initialen physischen sowie psychischen Funktionsparameter in der Studienpopulation von den Referenzwerten der Allgemeinbevölkerung abweichen. Abschließend wird mittels Korrelationsanalyse die Frage nach dem Vorliegen und dem Umfang potenzieller Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität, psychischem Wohlbefinden, Fatigue und Lebensqualität erörtert.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei dem begleitend zur OTT laufenden Forschungsprojekt handelt es sich um eine prospektive klinische Studie, die von der Arbeitsgruppe Onkologische Bewegungsmedizin geleitet wird. Das Projekt wird durch unabhängige Finanzierung gestützt, ist registriert und erhielt die Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln (N. 13-050). Mit der Aufnahme in das Bewegungsprogramm willigten die teilnehmenden Patienten der Verwendung ihrer Daten für Forschungszwecke ein. Um die körperlichen und psychischen Auswirkungen des OTT-Modells zu untersuchen, erhielten alle Teilnehmer zu Beginn der Studie einen an ihre individuellen Voraussetzungen und Bedürfnisse angepassten Trainingsplan, den sie unter Supervision eines Bewegungstherapeuten für mindestens zwölf Wochen umsetzten. Dabei wurde sowohl die Teilnahme an der OTT als auch der Zugang zur Trainingsfläche des CIOs kostenfrei angeboten. Vor Ort befand sich stets mindestens ein qualifizierter Bewegungstherapeut, sodass die Patienten ihr Training zu jeder Zeit innerhalb der Öffnungszeiten durchführen konnten, ohne an feste Zeitvorgaben gebunden zu sein. Im Zuge des Trainings wurden vier Fragebögen eingesetzt, um verschiedene Aspekte der physischen und psychischen Funktion zu erfassen: die Hospital Anxiety and Depression Scale, das Multidimensional Fatigue Inventory, der EORTC Core Quality of Life Questionnaire sowie der Global Physical Activity

Questionnaire^{209–212}. Nach Abschluss des Bewegungsprogramms wurden die Patienten anhand ihrer Trainingsfrequenz der Kontroll- oder Interventionsgruppe zugeordnet. Diese Einteilung erfolgte in Anlehnung an diverse Studien, die den positiven Einfluss eines regelmäßigen und konsequenten körperlichen Trainings auf die Reduzierung von Krebs- und Therapieerscheinungen betonen^{82,87,149}. Die Trainingsfrequenz ergab sich aus dem Verhältnis zwischen der Gesamtzahl ausgeführter Trainingseinheiten und der Teilnahmedauer von T0 bis Tx in Wochen. Dabei wurden Patienten, die weniger als einmal pro Woche trainierten, der Kontrollgruppe zugeordnet, während die Interventionsgruppe aus Teilnehmern gebildet wurde, die mehr als einmal wöchentlich trainierten. Angesichts der individuellen Unterschiede in Bezug auf die Teilnahmedauer an der OTT und die Anzahl durchgeführter Testungen, wurden ausschließlich Veränderungen zwischen der ersten und letzten Messung betrachtet.

3.1.1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2012 bis 2020 wurden 1.705 Krebspatienten, die durch ihren behandelnden Arzt in die OTT überwiesen wurden, aufgenommen und untersucht. Die Teilnehmer wurden sowohl aus der Uniklinik Köln als auch aus umliegenden Kliniken und Praxen rekrutiert. Als Aufnahmekriterien galten zunächst das Vorliegen einer onkologischen Erkrankung, ungeachtet der aktuellen Therapiephase oder -intention, ein Mindestalter von 18 Jahren und das Einverständnis des potenziellen Teilnehmers. Darüber hinaus mussten die Indikation zur Teilnahme am Bewegungsprogramm und die Sporttauglichkeit ärztlich bescheinigt ebenso wie der letzte medizinische Bericht vorgelegt werden. Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Im Verlauf der Studie wurden 1.164 Teilnehmer als Studienabbrecher eingestuft, da sie entweder an nur einer oder an keiner Testung teilnahmen. Somit ergab sich eine verbleibende Studienpopulation von 541 Probanden, wobei 337 der Kontrollgruppe und 204 der Interventionsgruppe zugeordnet wurden. Für diese Arbeit wurden Patienten mit ossär metastasierten Tumorerkrankungen, die mehr als eine Testung durchliefen, aus der genannten Studienpopulation selektiert. Daraus resultierte eine Stichprobe mit 34 Probanden, wovon 11 Teilnehmer der Interventionsgruppe und 23 Teilnehmer der Kontrollgruppe angehörten, sodass ein Verhältnis von etwa 1:2 vorlag.

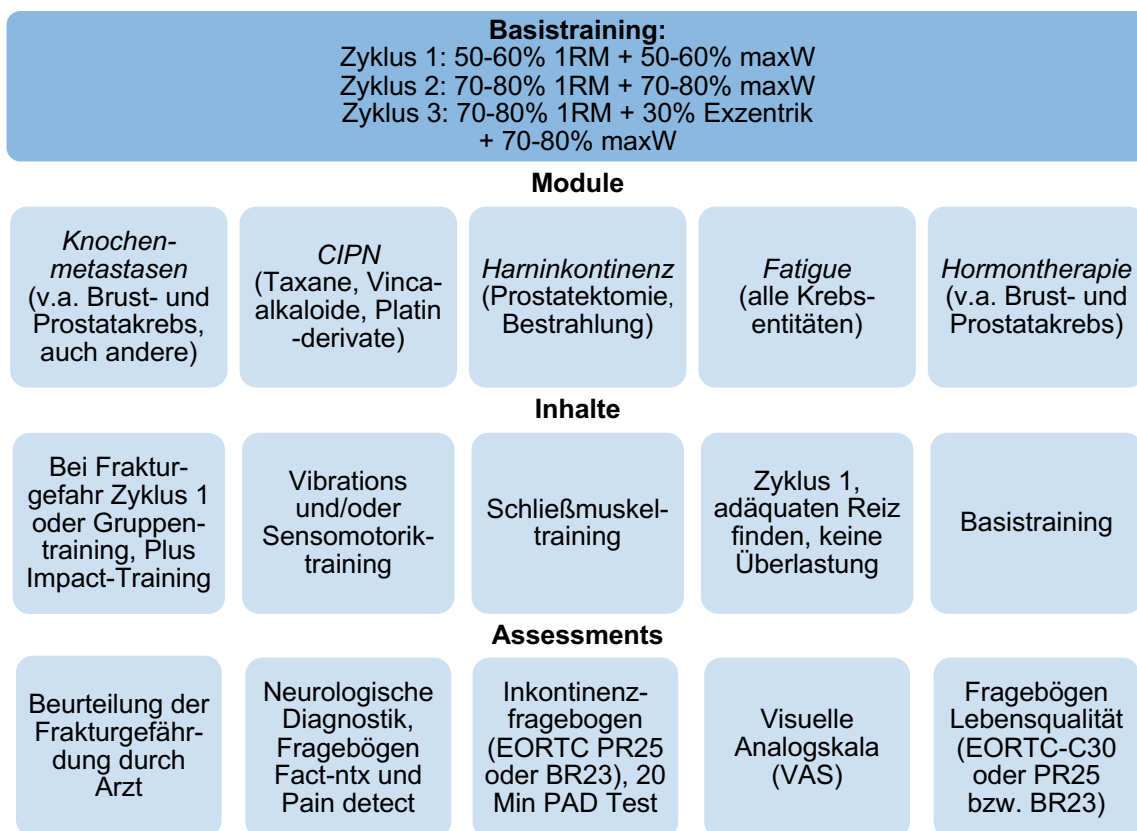
3.1.2. Bewegungsintervention

Vor Erstellung des individuellen Trainingsprogramms wurden im Rahmen des Aufnahmegesprächs sowohl physische Daten wie Körpergewicht, -größe und Body-Mass-Index als auch sämtliche tumorbezogene Informationen dokumentiert. Dazu gehörten die zugrundeliegende Krebsentität, das Vorhandensein sowie die Lokalisation von Metastasen und die durchgeführte medizinische Therapie einschließlich des erhaltenen Chemotherapieprotokolls, Immun- oder

Antihormontherapien, Bestrahlungen, Operationen wie auch Stammzelltransplantationen. Besonderer Fokus wurde dabei auf erkrankungs- oder therapiebedingte Nebenwirkungen gelegt, da diese einen relevanten Faktor für die Auswahl der Trainingsmodule darstellten. Darüber hinaus wurde erfasst, ob sich die Patienten in der aktiven Behandlungsphase oder bereits in der Nachsorge befanden. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte ebenso wie der Trainingserfahrung seitens des Teilnehmers wurde ein individuelles Chancen-Risiko-Profil erstellt, auf dessen Grundlage Patient und Bewegungstherapeut das Therapieziel formulierten. Der daraufhin entwickelte personalisierte Trainingsplan umfasste sowohl Basis- als auch nebenwirkungsspezifische Module und wurde in Einzel- oder Gruppenform sowie bedarfsweise unter Zuhilfenahme medizinischer Trainingsgeräte durchgeführt. Im Basismodul war eine Kombination von Kraft- und Ausdauertraining in Intervall- oder Dauerform enthalten mit dem Ziel, die alltäglich zum Einsatz kommenden großen Muskelgruppen wie auch die Grundlagenausdauer zu fördern. Um eine kontrollierte Bewegungsführung zu erreichen und Fehlerquellen oder Überlastungen zu vermeiden, fand das Basisprogramm an Trainingsgeräten statt¹⁵⁷.

Abbildung 3:

Basistraining und Modulinhalte der OTT



Anmerkung. In Anlehnung an *Die Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie* von Niels et al., 2017. 1RM: One-Repetition-Maximum. CIPN: Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie. MaxW: maximal erreichte Wattzahl.

Dabei waren drei aufeinanderfolgende Zyklen vorgesehen: in Zyklus 1 wurden je 50-60% des individuellen One-Repetition-Maximums sowie der maximal erreichten Wattzahl angestrebt. Beide Parameter wurden in Zyklus 2 auf 70-80% erhöht und in Zyklus 3 durch eine 30% exzentrische Belastung ergänzt, wie der obenstehenden Abbildung zu entnehmen ist. Unter den für die Prävention oder Behandlung von spezifischen Nebenwirkungen konzipierten Modulen fanden sich beispielsweise ein Sensomotorik- und Vibrationstraining für Patienten mit einer Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie sowie ein Schließmuskeltraining gegen Harninkontinenz^{157,158}. Ein Modul für Knochenmetastasen war ebenfalls vorhanden und enthielt die Teilnahme an einem Impacttraining, welches als Schutzmaßnahme gegen den Knochenabbau betrachtet wird^{185,190,191}. Das Training wurde unter fortlaufender Aufsicht eines Bewegungstherapeuten ausgeführt, der die maximal erreichte Herzfrequenz und Wattzahl sowie das Höchstgewicht auf den verschiedenen Trainingsgeräten festhielt. Im Abstand von sechs bis zwölf Wochen wurde das Programm mithilfe bewegungstherapeutischer Diagnostik evaluiert sowie nötigenfalls optimiert, während die Teilnehmer im Hinblick auf die zugrundeliegende Fragestellung wiederholt die vier ausgewählten Fragebögen bearbeiteten. Nach Beendigung der OTT erfolgte neben der finalen Beurteilung des Patienten eine Beratung hinsichtlich langfristiger Trainingsmöglichkeiten entweder im Rahmen wohnortsnaher Bewegungsprogramme oder eines eigenständigen Trainings^{157,158}.

3.1.3. Sicherheit und Adhärenz

Die Sicherheit des Bewegungsprogramms wurde durch die Erfassung sämtlicher unerwünschter Ereignisse, unter besonderer Berücksichtigung skelettbezogener Komplikationen, überwacht. Durch die Notwendigkeit einer Sporttauglichkeitsbescheinigung ebenso wie des letzten ärztlichen Berichts wurde die Belastbarkeit der Metastasen vor Programmantritt sichergestellt. Zur Vorbeugung von Fehl- und Überbelastungen erhielten die Studienteilnehmer persönliche Chipkarten mit den individuell festgelegten Trainingsintensitäten und Geräteeinstellungen. Darüber hinaus befand sich stets mindestens ein Bewegungstherapeut auf der Trainingsfläche, um das Training zu supervidieren und eventuelle unerwünschte Ereignisse zu dokumentieren. Bei vorzeitig beendeten Übungen wurde zudem der Abbruchgrund notiert. Im Rahmen regelmäßiger Assessments erfolgten eine ärztliche Beurteilung der Frakturgefährdung und je nach Beschwerdepil die Anwendung symptomspezifischer visueller Analogskalen (siehe Abbildung 3). Die Adhärenz wurde anhand der Teilnahmedauer in Wochen sowie der Anzahl absolvierter Trainingseinheiten und Testungen protokolliert.

3.1.4. Datenaufbereitung

Die im Zuge des Programms erhobenen physischen, medizinischen und trainingsbezogenen Daten wurden durch Projektmitarbeiter in Form einer Master-Tabelle in Excel-Format zusammengetragen, wobei eine Pseudonymisierung personenbezogener Informationen durch die Verwendung numerischer Codes erfolgt ist. Um die Übersichtlichkeit zu gewährleisten, wurden die Termine der ersten und letzten Testung separat von den übrigen Messzeitpunkten aufgeführt, ebenso wie die Trainingsfrequenz und die daraus resultierende Zuordnung zu den Studiengruppen. Die Fragebogendaten sind ebenfalls in digitaler Form zusammengetragen und neben der Master-Tabelle für die Durchführung dieser Arbeit zur Verfügung gestellt worden. Dabei wurden die Inhalte der Testungen mit entsprechenden Datumsangaben versehen und chronologisch geordnet. Für die Erstellung des in dieser Arbeit verwendeten Datensatzes ist zunächst die Selektion sämtlicher Patienten mit ossär metastasierten Tumorerkrankungen aus der Mastertabelle erfolgt. Als nächstes wurden die zugehörigen physischen und medizinischen Eigenschaften ebenso wie die Testungstermine einschließlich der Studiengruppeneinteilung aus dem Datenbestand extrahiert. Nachfolgend wurden die Skalenwerte der HADS sowie des MFI-20, QLQ-C30 und GPAQ zu den Zeitpunkten T0 und Tx aus den digitalisierten Fragebögen übernommen. Dabei lagen einige Fragebögen bereits in ausgewerteter Form vor, während andere nachträglich anhand der im nächsten Abschnitt erläuterten Auswertungsverfahren evaluiert wurden. Um fehlende Daten zu behandeln, wurde die Last Observation Carried Forward-Methode angewendet, bei der nicht vorhandene Werte durch die letzte verfügbare Beobachtung ersetzt wurden. Dies geschah für drei MFI-20-Fälle, einen QLQ-C30-Fall und zwei GPAQ-Fälle. War kein vorangegangener Messwert außer dem zum Zeitpunkt T0 aufgeführt, wurden die entsprechenden Items endgültig als fehlend gekennzeichnet.

3.2 Fragebögen

3.2.1. Hospital Anxiety and Depression Scale

Die Hospital Anxiety and Depression Scale ist ein im Jahr 1983 von Zigmond und Snaith konzipierter Fragebogen mit 14 Items zur Selbsteinschätzung von Depressions- sowie Angstsymptomatik, der heutzutage als eines der Standardinstrumente zum Screening auf psychische Belastungen in der somatischen und insbesondere onkologischen Medizin gilt^{209,213}. Jedes Item der HADS umfasst eine Likert-Skala mit vier Stufen, auf der Punkte von null bis drei vergeben werden können. Die Scores der Subskalen für Depression und Angst errechnen sich anschließend durch Summierung sieben symptomspezifischer Items, sodass pro Subskala maximal 21 Punkte möglich sind. Darüber hinaus können alle Items zu einer Gesamtskala mit einem Wertebereich von null bis 42 zusammengefasst werden^{213,214}. Ein hoher Score entspricht einem starken Ausmaß an Symptomatik, wobei ein Subskalenscore von acht oder

höher die Identifikation einer möglichen psychischen Belastung mit einer Sensitivität und Spezifität von 0,8 erlaubt²⁰⁹. Bei elf oder mehr Punkten ist das Vorliegen von Depression oder Angst wahrscheinlich²¹⁵. Der Gesamtscore gilt somit ab 16 beziehungsweise 22 Punkten als auffällig, allerdings wird für die zuverlässige Detektion psychisch komorbider Tumorpatienten eine Absenkung des Cut-Off-Werts auf 13 empfohlen, was in dieser Arbeit erfolgt ist²¹³. Die Reliabilität ist bei einem über diverse Studien gemittelten Cronbach's Alpha von 0,82 ($\alpha = 0,67 - 0,90$) für die Subskala HADS-Depression sowie von 0,83 ($\alpha = 0,68 - 0,93$) für HADS-Anxiety gegeben. Zuletzt weist die HADS eine ebenso zufriedenstellende Korrelation mit anderen Fragebögen zur Depressions- und Angstdiagnostik auf²⁰⁹. Da zu Beginn der OTT-Studie ausschließlich die Gesamtpunktzahl dokumentiert wurde, überstieg die Anzahl der in HADS-Total berücksichtigten Fälle diejenige in den Subskalen.

3.2.2. Multidimensional Fatigue Inventory

Bei dem Multidimensional Fatigue Inventory handelt es sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Messung von Fatigue. Es wurde im Jahr 1995 von Smets et al. entwickelt und initial an chronischen Fatigue-Patienten sowie Krebspatienten nach Radiotherapie getestet. Anhand von 20 Items werden fünf Dimensionen von Fatigue abgebildet: generelle, physische und mentale Fatigue sowie reduzierte Aktivität und Motivation²¹⁰. Dabei wird jede Dimension durch jeweils zwei positive und negative Aussagen in Bezug auf die Leistungsfähigkeit der letzten Woche erfasst, denen der Patient auf einer fünfstufigen Likert-Skala zustimmen oder widersprechen kann. Somatische Symptome werden im Zuge dessen nicht erfragt. Aus der Summe der einer Dimension zugeordneten Items ergibt sich die Ausprägung der Fatigue-Symptomatik in einem Wertebereich von vier bis 20, wobei ein höherer Score mit einer stärkeren, subjektiv wahrgenommenen Fatigue einhergeht²¹⁶. Die Validität wurde im Rahmen diverser Studien geprüft und bestätigt. Im Hinblick auf die Reliabilität zeigte sich eine gute interne Konsistenz der fünf Fatigue-Dimensionen sowohl bei Betrachtung heterogener Studiengruppen ($\alpha = 0,53 - 0,93$) als auch onkologischer Patienten ($\alpha = 0,79 - 0,93$)^{136,210,216-218}.

3.2.3. EORTC Core Quality of Life Questionnaire

Im Jahr 1986 initiierte die European Organisation for Research and Treatment of Cancer die Entwicklung eines für Krebspatienten spezifischen, multidimensionalen Lebensqualitätsfragebogens, der sieben Jahre später als Core Quality of Life Questionnaire veröffentlicht wurde. Der QLQ-C30 besteht aus 30 Selbstberichtsfragen und umfasst sowohl Multi-Item- als auch Single-Item-Skalen. Zu den Multi-Item-Skalen werden fünf Funktionsskalen (physisch, rollenbezogen, emotional, kognitiv und sozial), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit/Erbrechen) sowie eine globale Gesundheits- und Lebensqualitätsskala gezählt, während

die Single-Item-Skalen zusätzliche Beschwerden wie Atemnot, Schlafstörungen, Appetitmangel, Stuhlveränderungen und finanzielle Probleme abbilden²¹⁹. Die Beantwortung der Fragen erfolgt anhand einer vierstufigen Likert-Skala, mit Ausnahme der letzten zwei auf den Gesundheitsstatus und die Lebensqualität bezogenen Items, die auf einer siebenstufigen Skala von sehr schlecht bis ausgezeichnet anzugeben sind. Durch Mittelung der einer Subskala zugehörigen Items wird im nächsten Schritt ein Rohwert berechnet, der anschließend mittels linearer Transformation in eine standardisierte Punktzahl umgewandelt wird. Eine höhere Punktzahl entspricht einem hohen Niveau an Funktion und Lebensqualität, jedoch einer ausgeprägteren Belastung auf der Symptomskala, wobei pro Subskala null bis 100 Punkte möglich sind²²⁰. In dieser Arbeit wurden die Funktions- und Symptomskalen in Anlehnung an Hinz et al. zu jeweils einem Summenscore zusammengefasst und als Funktions- beziehungsweise Symptomscore angegeben²²¹. Die Berechnung der globalen Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala erfolgte unverändert nach Angaben der EORTC²²⁰. Seit seiner Publikation wurde der EORTC QLQ-C30 in über 100 Sprachen übersetzt, wiederholt validiert und findet jährlich in mehr als 5.000 Studien Anwendung^{211,219,222}. Im Verlauf wurden Zusatzmodule konzipiert, die zur Erfassung tumorspezifischer Symptome von zum Beispiel Brust- oder Prostatakrebs eingesetzt werden können und im Zuge der OTT-Assessments zur Verwendung kommen^{223,224}. Ein Modul für Patienten mit Knochenmetastasen wurde im Jahr 2008 unter dem Titel EORTC QLQ-BM22 veröffentlicht und erfragt neben der Schmerzsymptomatik auch funktionelle sowie psychosoziale Einschränkungen²²⁵.

3.2.4. Global Physical Activity Questionnaire

Der Global Physical Activity Questionnaire wurde im Jahr 2002 anlässlich des WHO STEPwise approach to chronic disease risk factor surveillance zum Monitoring körperlicher Aktivität entwickelt und gilt als international valides Testinstrument^{226,227}. Die 16 Items des GPAQ stellen eine Fusion der neun Items umfassenden Kurz- sowie der aus 31 Items aufgebauten Langversion des International Physical Activity Questionnaire dar und bilden in prägnanter Form die Aktivitätsdomänen Arbeit, Fortbewegung, Freizeit wie auch die Sitzdauer ab. Hierzu werden im Selbstberichtsverfahren Angaben über die Frequenz und Dauer verschiedener körperlicher Aktivitäten gemacht, sofern für diese mindestens zehn Minuten aufgebracht werden²¹². Bei Bearbeitung der arbeits- sowie freizeitbezogenen Fragen wird der Proband gebeten, anhand der subjektiv wahrgenommenen Zunahme der Atmung oder des Pulses zwischen einer intensiven und moderaten körperlichen Verausgabung zu differenzieren. Zur Berechnung der MET-Minuten, die wöchentlich für die verschiedenen Aktivitätsdomänen aufgewendet werden, wird zunächst die jeweilige Gesamtminutenzahl anhand des Produkts der angegebenen Frequenz und Dauer ermittelt²²⁸. Ein metabolisches Äquivalent stellt das Verhältnis von Arbeits- zu Ruheenergieumsatz dar und entspricht bei einer sitzenden erwachsenen Person einem

Sauerstoff- oder Kalorienverbrauch von 3,5 ml O₂/kg/min beziehungsweise 1 kcal/kg/h²²⁹. Da dieser bei moderater körperlicher Aktivität um das Vierfache und bei intensiver Anstrengung um das Achtfache erhöht ist, werden die Gesamtminutenzahlen für moderate Arbeit, Freizeit sowie Fortbewegung mit dem Faktor vier multipliziert, während für intensive Tätigkeiten der Faktor acht genutzt wird. Die Sitzdauer wird unverändert übernommen und fließt nicht in die Berechnung der Gesamtaktivität ein, welche sich durch Summierung der übrigen Aktivitätsdomänen ergibt²²⁸. In den WHO-Guidelines aus dem Jahr 2020 wird Erwachsenen eine wöchentliche körperliche Aktivität von mindestens 150 Minuten bei moderater Intensität oder 75 Minuten bei hoher Intensität empfohlen. Alternativ ist eine Kombination aus moderaten und intensiven Aktivitäten von 600 MET-Minuten möglich. Eine Reduktion der Sitzdauer wird zwar ausdrücklich befürwortet, jedoch liegt derzeit kein klarer Grenzwert vor^{228,230}.

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung des vorliegenden Datensatzes wurde unter Verwendung der Software SPSS Version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) und nach Beratung durch das Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln durchgeführt. Es wurde keine Fallzahlplanung vorgenommen, sodass die Analyse als explorativ anzusehen ist. Im ersten Schritt erfolgte eine tabellarische Gegenüberstellung physischer und medizinischer Merkmale, darunter Alter, Körpergewicht, -größe sowie Body-Mass-Index (siehe Tabelle 1). Um die Verteilung der genannten Variablen sowohl innerhalb der Studiengruppen als auch in der gesamten Studienpopulation beurteilen zu können, wurde der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt, wobei das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ festgelegt wurde. Die Darstellung normalverteilter Variablen erfolgte anhand des Mittelwerts und der Standardabweichung, andernfalls wurden der Median sowie das erste und dritte Quartil verwendet. Ebenso tabellarisch aufgeführt sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Geschlechter, der erhaltenen Therapieformen sowie der vertretenen Tumorentitäten. Die Gruppe „Andere Entitäten“ wurde aus jeweils einem Patienten mit B-Zell-Lymphom, Nierenzellkarzinom, multiplem Myelom und malignem Melanom zusammengesetzt. Für den Vergleich metrisch skaliertter Merkmale wurde der ungepaarte T-Test verwendet, sofern die Daten einer Normalverteilung entsprachen. Die Varianzhomogenität wurde zuvor anhand des Levene-Tests überprüft. Wenn diese nicht gegeben war, wurde stattdessen der Welch-Test zur Interpretation herangezogen. Bei nicht-normalverteilten Daten erfolgte die Berechnung des Mann-Whitney-U-Tests, während dichotome Variablen mithilfe des exakten Tests nach Fisher beurteilt wurden. Die Adhärenz-Parameter wurden ebenfalls nach diesem Verfahren ausgewertet, wobei die Teilnahmedauer am OTT-Programm und der Zeitabstand zwischen den Testungen analog zu den übrigen metrischen Variablen ausgewertet wurden, während der Anteil pro Testung verbliebener Probanden anhand des Fisher-Tests verglichen wurde. Unerwünschte Ereignisse wurden in absoluten Zahlen dokumentiert.

Im nächsten Schritt wurde eine Analyse der Baseline-Fragebogenwerte durchgeführt, um den Ausgangszustand der Studienteilnehmer vor Beginn der Intervention zu erfassen und potenzielle Gruppenunterschiede zu identifizieren (siehe Abbildung 4). Hierzu wurde bei normalverteilten Fragebogenwerten der ungepaarte T-Test berechnet, während zur Auswertung der GPAQ-Skalen der Mann-Whitney-U-Test verwendet wurde (siehe Tabellen 2 und 3). Darüber hinaus wurde ein Vergleich zwischen den initialen Fragebogenwerten der Studienpopulation und Referenzwerten aus der Allgemeinbevölkerung vorgenommen, um die spezifischen Auswirkungen der Krebserkrankung auf die untersuchten Parameter zu ermitteln und Einblicke in die Bedürfnisse wie auch Herausforderungen dieser Patientengruppe zu gewinnen. Sofern verfügbar, wurden die in den Analysen verwendeten Referenzwerte aus der deutschen Allgemeinbevölkerung entnommen. Die vorliegenden Daten für HADS-Anxiety und HADS-Depression basieren auf einer 2010 veröffentlichten Studie von Hinz et al., wobei der Gesamtscore in dieser Arbeit nicht angegeben war und daher in der Baseline-Analyse nicht berücksichtigt wurde⁸⁹. Für den Vergleich der fünf Fatigue-Dimensionen wurden ebenfalls Referenzwerte aus einer Veröffentlichung von Hinz et al. aus dem Jahr 2020 herangezogen¹³⁶. Der Funktions- und Symptomscore sowie die globale Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala wurden aus der zuvor erwähnten und auf das Jahr 2012 datierten Arbeit desselben Autors übernommen²²¹. Zuletzt erfolgte eine Gegenüberstellung der im GPAQ erhobenen Sitzdauer und Gesamtaktivität mit den Daten einer in der Schweiz durchgeführten und 2017 publizierten Studie von Wanner et al.²³¹. Aufgrund der abweichenden Darstellung moderater und intensiver körperlicher Aktivitäten wurde auf den Vergleich dieser Subskalen verzichtet. Die Analyse erfolgte anhand des ungepaarten T-Tests und ist in Tabelle 4 zusammengefasst.

Um die Auswirkungen der Bewegungsintervention auf die Endpunkte Angst, Depression, Fatigue und Lebensqualität festzustellen, wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Dazu wurden zunächst die Differenzen (Tx-T0) zwischen den Fragebogenwerten zum Zeitpunkt der letzten und ersten Testung gebildet, welche als abhängige Variable des Regressionsmodells fungierten und im Anhang tabellarisch aufgeführt sind. In den meisten Fällen entsprach eine positive Differenz einer Zunahme der erfragten Symptomatik zwischen der ersten und letzten Testung, was eine Verschlechterung des Patientenzustandes implizierte, während eine negative Differenz auf eine Abnahme von beispielsweise Angst, Depression oder Fatigue hindeutete. Eine Ausnahme lag für den Funktionsscore und die globale Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala des QLQ-C30 vor, deren Interpretation entgegengesetzt war. Als Prädiktoren für den Nutzen der Intervention wurden neben der Zugehörigkeit zur Kontroll- und Interventionsgruppe auch die entsprechenden Skalenwerte zum Zeitpunkt der ersten Testung berücksichtigt. Zusätzlich wurde der Einfluss des Alters untersucht, indem die Teilnehmer basierend auf dem Durchschnittsalter der Studienpopulation in zwei Altersgruppen eingeteilt wurden. Dabei bestand eine Gruppe aus Teilnehmern im Alter von 60 Jahren oder älter, während

die andere Gruppe Probanden unter 60 Jahren umfasste. Vor Durchführung der multiplen Regressionsanalyse wurden die Gauß-Markov-Annahmen sowie weitere spezifische Voraussetzungen für die darzustellenden Variablen überprüft. Diese umfassten die Annahme einer linearen Beziehung zwischen den Prädiktoren und der abhängigen Variable, das Fehlen von Multikollinearität und Autokorrelation gemäß Durbin-Watson-Statistik wie auch das Vorliegen von Homoskedastizität und Normalverteilung der Residuen. Die Varianzaufklärung der Regressionsmodelle wurde anhand des multiplen Determinationskoeffizienten R^2 und des korrigierten R^2 beurteilt, wobei Richtwerte von Cohen als Referenz herangezogen wurden. Während ein R^2 von 0,02 einer schwachen Varianzaufklärung entsprach, wurde die Aufklärung bei einem R^2 von 0,13 als moderat eingestuft. Eine starke Varianzaufklärung lag hingegen vor, wenn der Determinationskoeffizient mindestens 0,26 betrug. Die genannten Werte dienten zur Einschätzung des Varianzanteils der abhängigen Variable, der durch die unabhängigen Variablen im Modell erklärt wurde²³². Die ermittelten Regressionskoeffizienten sowie die zugehörigen Signifikanzen können aus den Tabellen 5 bis 8 entnommen werden. Wenn die Intervention signifikante Auswirkungen auf einen der analysierten Scores hatte, wurde dessen Verlauf anhand eines Liniendiagramms dargestellt (siehe Abbildungen 5 bis 8).

Zur Beurteilung von Veränderungen des im GPAQ erfassten Bewegungsverhaltens wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet (siehe Tabelle 9). Als Testvariablen wurden erneut die Differenzen zwischen den Fragebogenwerten zum Zeitpunkt Tx und T0 verwendet, wobei eine positive Differenz mit einer Zunahme der körperlichen Aktivität oder Sitzdauer einherging, während eine negative Differenz auf eine Abnahme dieser schließen ließ. Als Gruppierungsvariablen wurden einerseits die Studien- und Altersgruppe gewählt, andererseits erfolgte eine Unterteilung danach, ob der Body-Mass-Index unter- oder oberhalb des als normwertig betrachteten Verhältnisses von 25 kg/m^2 lag²³³. Mit diesem Vorgehen wurde untersucht, ob sich die körperliche Konstitution auf das Bewegungsverhalten von Krebspatienten auswirkt (siehe Anhang).

Im letzten Schritt wurden mittels Pearson-Korrelationsanalyse potenzielle Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität, psychischem Wohlbefinden, Fatigue und Lebensqualität untersucht, indem die Differenzen der im GPAQ ermittelten Gesamtaktivität und Sitzdauer mit den Differenzen der HADS-Gesamtskala, der allgemeinen, physischen und mentalen Fatigue des MFI-20 sowie mit der allgemeinen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala des QLQ-C30 in Beziehung gesetzt wurden. Relevante Ergebnisse wurden in Tabelle 10 dargestellt, wobei positive Korrelationskoeffizienten darauf hindeuten, dass bei Zunahme einer Variable die korrelierte Variable ebenfalls anstieg, während bei negativer Korrelation die Erhöhung einer Variable mit einer Abnahme der korrelierten Variable einherging. In Übereinstimmung mit den Richtlinien von Cohen wurde $r = 0,10$ als schwache, $r = 0,30$ als moderate und $r = 0,50$ als starke Korrelation interpretiert²³².

4. Ergebnisse

4.1 Baseline-Analyse

4.1.1. Physische und medizinische Charakteristika

Gemäß dem Shapiro-Wilk-Test entsprachen die Daten für Alter, Körpergröße und -gewicht einer Normalverteilung ($p > 0,05$). Daraufhin wurde die Annahme der Varianzhomogenität mittels Levene-Tests überprüft und bezüglich der Variablen Alter sowie Körpergewicht bestätigt ($p > 0,05$). Für die Körpergröße wurde hingegen der Welch-Test interpretiert ($p < 0,05$). Außerdem wies der Body-Mass-Index in der Interventionsgruppe eine Normalverteilung auf ($p > 0,05$), jedoch nicht in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

Tabelle 1:

Physische und medizinische Charakteristika im Intergruppenvergleich

	Kontrolle (n = 23)	Intervention (n = 11)	Total (n = 34)	p
Alter [Jahre]	59,4 ± 10,0	60,0 ± 14,4	59,6 ± 11,4	0,895 ^a
Geschlecht				
männlich	13 (56,5%)	6 (54,5%)	19 (55,9%)	0,914 ^c
weiblich	10 (43,5%)	5 (45,5%)	15 (44,1%)	
Gewicht [kg]	75,7 ± 15,3	75,6 ± 15,1	75,6 ± 15,0	0,994 ^a
n.a.	1 (4,3%)	1 (9,1%)	2 (5,9%)	
Größe [cm]	174,4 ± 11,2	171,4 ± 6,5	173,5 ± 10,0	0,347 ^a
n.a.	1 (4,3%)	1 (9,1%)	2 (5,9%)	
BMI [kg/m ²]	23,4 [22,0; 28,4]	24,8 [22,7; 29,5]	24,1 [22,1; 29,0]	0,416 ^b
n.a.	1 (4,3%)	1 (9,1%)	2 (5,9%)	
OTT-Dauer [Wochen]	49,3 [26,0; 135,9]	29,6 [14,9; 62,0]	46,4 [20,4; 128,7]	0,146 ^b
Mammakarzinom	10 (43,5%)	3 (27,3%)	13 (38,2%)	0,465 ^c
Prostatakarzinom	8 (34,8%)	5 (45,5%)	13 (38,2%)	0,709 ^c
Bronchialkarzinom	1 (4,3%)	3 (27,3%)	4 (11,8%)	0,089 ^c
Andere Entitäten	4 (17,4%)	0 (0,0%)	4 (11,8%)	0,141 ^c
Strahlentherapie	14 (60,9%)	7 (63,6%)	21 (61,8%)	1,000 ^c
Chemotherapie	14 (60,9%)	6 (54,5%)	20 (58,8%)	1,000 ^c
Zielger. Therapie	13 (56,5%)	3 (27,3%)	16 (47,1%)	0,152 ^c
Antihormontherapie	16 (69,6%)	8 (72,7%)	24 (70,6%)	1,000 ^c

Anmerkung. n.a.: nicht angegeben. BMI: Body-Mass-Index. OTT-Dauer: Anzahl der Wochen zwischen der ersten und letzten Testung. Zielger. Therapie: Zielgerichtete Therapie. a ungepaarter T-Test. b Mann-Whitney-U-Test. c Exakter Test nach Fisher.

Es wurden ein Durchschnittsalter von 59,6 (\pm 11,4) Jahren sowie ein mittleres Körpergewicht von 75,6 (\pm 15,0) kg bei einer Körpergröße von 173,5 (\pm 10,0) cm ermittelt, wie aus Tabelle 1 hervorgeht. Der T-Test ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe im Hinblick auf Alter ($p = 0,895$), Körpergewicht ($p = 0,994$) oder -größe ($p = 0,347$). Zudem zeigte sich ein medianer Body-Mass-Index von $24,1\text{kg/m}^2$, wobei jeweils ein Viertel der Probanden einen Wert unter $22,1\text{kg/m}^2$ beziehungsweise über $29,0\text{kg/m}^2$ aufwies. Im anschließenden Mann-Whitney-U-Test wurden diesbezüglich keine relevanten Gruppenunterschiede festgestellt ($p = 0,416$). Des Weiteren lässt sich aus Tabelle 1 entnehmen, dass die Geschlechterverteilung in der Stichprobe ein Verhältnis von 55,9% männlichen zu 44,1% weiblichen Teilnehmern aufwies und gemäß Fisher-Test keinen Zusammenhang mit der Studiengruppe zeigte ($p = 0,914$).

Zuletzt wurde ein Vergleich bezüglich der repräsentierten Tumorentitäten sowie der erhaltenen medizinischen Behandlungsformen durchgeführt. Insgesamt waren in der vorliegenden Stichprobe 13 Patientinnen mit einem Mammakarzinom vertreten, was 38,2% der Gesamtteilnehmerzahl entsprach. Das Prostatakarzinom nahm einen ebenso großen Anteil ein. Die übrigen Probanden waren gleichermaßen von einem Bronchialkarzinom ($n = 4$) oder einer anderen Tumorentität ($n = 4$) betroffen und machten jeweils 11,8% der Stichprobe aus. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Studiengruppe und dem Vorhandensein eines Mammakarzinoms ($p = 0,465$), Prostatakarzinoms ($p = 0,709$), Bronchialkarzinoms ($p = 0,089$) oder anderer Tumorarten ($p = 0,141$). Dies galt auch für die Variablen Strahlentherapie ($p = 1,000$), Chemotherapie ($p = 1,000$), zielgerichtete Therapie ($p = 0,152$) sowie Antihormontherapie ($p = 1,000$). Dabei erhielten 61,8% der Studienpopulation ($n = 21$) eine Strahlentherapie und 58,8% eine Chemotherapie ($n = 20$). Zudem wurden 47,1% mit einer zielgerichteten Therapie ($n = 16$) behandelt, während eine Antihormontherapie bei 70,6% der Teilnehmer angewendet wurde ($n = 24$).

4.1.2. Initiale Fragebogenwerte im Intergruppenvergleich

Die in Tabelle 2 aufgeführten Variablen zeigten basierend auf dem Shapiro-Wilk-Test keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilung ($p > 0,05$). Die Varianzhomogenität zwischen den Gruppen war gemäß Levene-Test für alle Subskalen der HADS und des MFI-20 erfüllt ($p > 0,05$). Im Zuge der Auswertung des EORTC QLQ-C30 wurde eine homogene Varianzverteilung hinsichtlich des Symptomscores und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala festgestellt ($p > 0,05$), während für die Analyse des Funktionsscores angesichts mangelnder Varianzgleichheit ($p < 0,05$) der Welch-Test verwendet wurde.

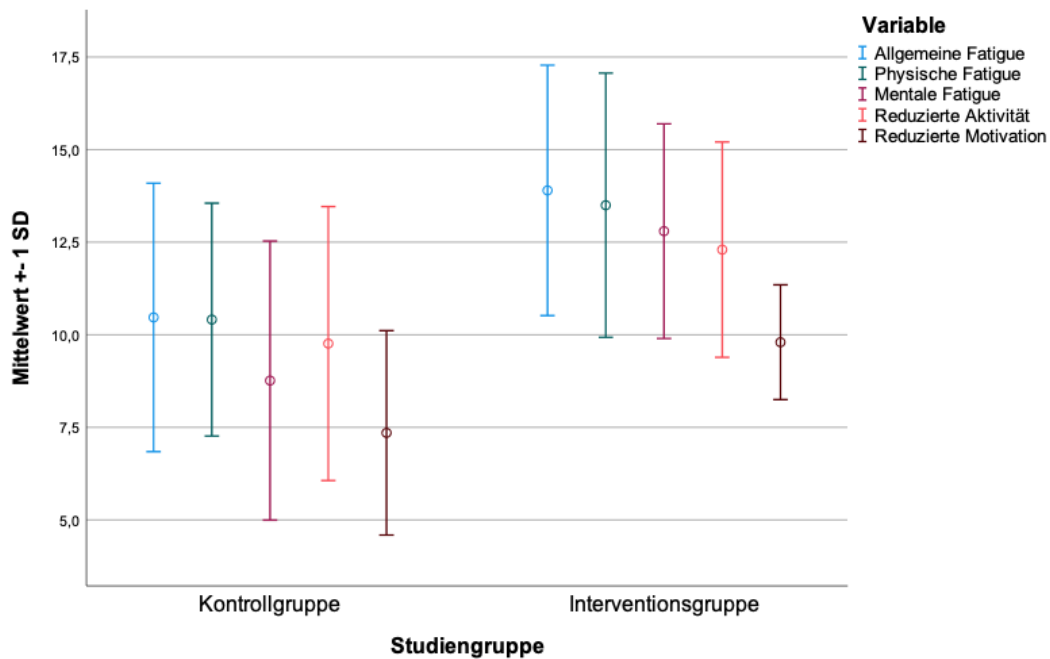
Tabelle 2:*Angst, Depression, Fatigue und Lebensqualität zum Zeitpunkt T0 im Intergruppenvergleich*

Subskala	Kontrolle		Intervention		t	p	95% KI
	n	M (SD)	n	M (SD)			
HADS							
HADS-A	14	5,07 (2,46)	7	6,86 (2,27)	-1,61	,125	[-4,12; ,54]
HADS-D	14	3,43 (2,77)	7	5,00 (2,08)	-1,32	,202	[-4,06; ,92]
HADS-T	21	9,10 (4,87)	9	12,67 (5,66)	-1,77	,090	[-7,74; ,60]
MFI-20							
Allg. Fat.	17	10,47 (3,62)	10	13,90 (3,38)	-2,43	,023	[-6,33; -,53]
Phys. Fat.	17	10,41 (3,14)	10	13,50 (3,57)	-2,35	,027	[-5,80; -,38]
Ment. Fat.	17	8,76 (3,77)	10	12,80 (2,90)	-2,91	,007	[-6,89; -1,18]
Red. Akt.	17	9,76 (3,70)	10	12,30 (2,91)	-1,85	,076	[-5,36; ,29]
Red. Mot.	17	7,35 (2,76)	10	9,80 (1,55)	-2,56	,017	[-4,41; -,48]
QLQ-C30							
F-Score	20	74,53 (13,07)	11	58,48 (23,69)	2,08	,057	[2,63; 29,46]
S-Score	20	20,34 (12,27)	11	30,25 (19,51)	-1,74	,092	[-21,55; 1,73]
QoL	20	65,83 (14,78)	11	56,06 (18,67)	1,60	,120	[-2,69; 22,23]

Anmerkung. Output des ungepaarten T-Tests. M: Mittelwert. SD: Standardabweichung. KI: Konfidenzintervall. HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. HADS-A: HADS-Anxiety. HADS-D: HADS-Depression. HADS-T: HADS-Total. MFI-20: Multidimensional Fatigue Inventory. Allg. Fat.: Allgemeine Fatigue. Phys. Fat.: Physische Fatigue. Ment. Fat.: Mentale Fatigue. Red. Akt.: Reduzierte Aktivität. Red. Mot.: Reduzierte Motivation. QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire. F-Score: Funktionsscore. S-Score: Symptomscore. QoL: globale Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala.

Obwohl die durchschnittlichen Skalenwerte der HADS in der Kontrollgruppe tendenziell niedriger ausfielen als in der Interventionsgruppe, ergab der ungepaarte T-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf Angst ($p = 0,125$), Depression ($p = 0,202$) oder die daraus resultierende psychische Gesamtbelastung ($p = 0,090$) zum Zeitpunkt T0. Unter den erfassten Resultaten verzeichneten fünf Patienten der Kontrollgruppe, was einem Anteil von 21,7% dieser Gruppe entsprach, und vier Patienten der Interventionsgruppe, welche 36,4% dieser ausmachten, einen auffälligen Punktwert von mindestens 13 Punkten in der HADS-Total-Skala. Dementsprechend lagen bei 26,5% der Studienpopulation ($n = 9$) Anzeichen einer überdurchschnittlichen psychischen Belastung vor. Im Rahmen der Baseline-Analyse des MFI-20-Fragebogens zeigten sich statistisch signifikante Abweichungen in den Subskalen für allgemeine Fatigue ($p = 0,023$), physische Fatigue ($p = 0,027$), mentale Fatigue ($p = 0,007$) sowie für reduzierte Motivation ($p = 0,017$), wobei die Interventionsgruppe eine stets höhere Fatigue-Ausprägung im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwies. Hinsichtlich der Punktzahl für reduzierte Aktivität unterschieden sich die Probanden hingegen nicht ($p = 0,076$).

Abbildung 4:
Intergrupuale Fatigue-Unterschiede zum Zeitpunkt T0



Anmerkung. N Kontrollgruppe = 17. N Interventionsgruppe = 10. SD: Standardabweichung.

Die obenstehende Abbildung veranschaulicht die mittleren Fatigue-Werte zum Zeitpunkt T0 mit den entsprechenden Standardabweichungen im Gruppenvergleich. So lag die Punktzahl für allgemeine Fatigue in der Kontrollgruppe bei 10,47 (\pm 3,62) Punkten, während sie in der Interventionsgruppe 13,90 (\pm 3,38) Punkte betrug, sodass sich eine mittlere Differenz von 3,43 Punkten (95%-KI [-6,33; -0,53]) zwischen den Studienteilnehmern ergab. Die physische Fatigue wurde in der Kontrolle mit 10,41 (\pm 3,14) Punkten und somit um 3,09 Punkte (95%-KI [-5,80; -0,38]) niedriger angegeben als in der Interventionsgruppe, die durchschnittlich 13,50 (\pm 3,57) Punkte vergab. Außerdem bewerteten die Probanden mit geringerer Trainingsfrequenz die Items zur mentalen Fatigue mit 8,76 (\pm 3,77) Punkten, wohingegen die Antworten der Interventionsgruppe eine mittlere Punktzahl von 12,80 (\pm 2,90) Punkten hervorbrachten, was einer Differenz von 4,04 Punkten (95%-KI [-6,89; -1,18]) entsprach. Zuletzt wich die Kontrollgruppe mit einem durchschnittlichen Punktwert von 7,35 (\pm 2,76) Punkten in der Subskala für reduzierte Motivation um 2,45 Punkte (95%-KI [-4,41; -0,48]) von dem Mittelwert der Trainingsgruppe ab, der sich auf 9,80 (\pm 1,55) Punkte belief. Im nächsten Schritt erfolgte ein Vergleich der QLQ-C30-Subskalen, wobei keine relevanten Differenzen in Bezug auf den Funktionscore ($p = 0,057$), den Symptomscore ($p = 0,092$) oder die globale Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala ($p = 0,120$) festgestellt wurden.

Tabelle 3:*Bewegungsverhalten zum Zeitpunkt T0 im Intergruppenvergleich*

Subskala	Kontrolle		Intervention		U	Z	p
	n	Md [Q1; Q3]	n	Md [Q1; Q3]			
Moderat							
Arbeit ^a	20	0,0 [0,0; 1320,0]	10	0,0 [0,0; 2220,0]	92,5	-,37	,709
Freizeit ^a	20	480,0 [120,0; 700,0]	10	200,0 [0,0; 450,0]	71,5	-1,26	,206
Fortbewegung ^a	20	720,0 [270,0; 1440,0]	10	660,0 [340,0; 2730,0]	86,0	-,62	,537
Intensiv							
Arbeit ^a	20	0,0 [0,0; 0,0]	10	0,0 [0,0; 0,0]	99,0	-,08	,933
Freizeit ^a	20	360,0 [0,0; 960,0]	10	280,0 [0,0; 900,0]	96,5	-,16	,871
Total							
Sitzdauer ^b	21	360 [180,0; 540,0]	10	330,0 [225,0; 480,0]	82,0	-,79	,428
Totale KA ^a	20	3080,0 [1365,0; 4410,0]	10	3720,0 [1110,0; 7800,0]	97,0	-1,33	,894

Anmerkung. Output des Mann-Whitney-U-Tests. Md: Median. Q1: erstes Quartil. Q3: drittes Quartil. KA: Körperliche Aktivität. a in MET-Minuten/Woche. b in Minuten/Tag.

Da die Mehrzahl der GPAQ-Subskalen keine Normalverteilung aufwies ($p < 0,05$), wurde zur Gewährleistung der Einheitlichkeit ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dieser ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der moderaten Verausgabung bei der Arbeit ($p = 0,709$), in der Freizeit ($p = 0,206$) oder zum Zwecke der Fortbewegung ($p = 0,537$). In den intensiven arbeitsbezogenen ($p = 0,933$) und freizeitbezogenen ($p = 0,871$) Aktivitäten wichen die Studiengruppen ebenfalls nicht voneinander ab. Außerdem wiesen die Studienteilnehmer eine vergleichbare Sitzdauer auf ($p = 0,894$), wodurch kein signifikanter Gruppenunterschied in der wöchentlichen Gesamtaktivität resultierte ($p = 0,428$). Diese summierte sich auf 3080,0 MET-Minuten [1365,0; 4410] in der Kontrollgruppe sowie auf 3720,0 MET-Minuten [1110,0; 7800,0] in der Interventionsgruppe, sodass 79,4% der Studienpopulation ($n = 27$) die Bewegungsempfehlung von mindestens 600 MET-Minuten pro Woche erfüllten, wobei die Anteile in der Kontrolle 78,3% ($n = 18$) und in der Intervention 81,8% ($n = 9$) betragen.

4.1.3. Vergleich mit Referenzwerten aus der Allgemeinbevölkerung

Für den Vergleich zwischen der vorliegenden Stichprobe und der Allgemeinbevölkerung wurde bei erfüllter Normalverteilungsannahme der in Tabelle 4 aufgelisteten Variablen ($p > 0,05$) ein ungepaarter T-Test verwendet. Dabei wurden die Referenzwerte für Angst, Depression, Fatigue und Lebensqualität aus verschiedenen Arbeiten von Hinz et al. entnommen, während die Angaben zum Bewegungsverhalten von Wanner et al. stammen^{89,136,221,231}.

Tabelle 4:

Angst, Depression, Fatigue, Lebensqualität und Bewegungsverhalten im Vergleich zwischen Studienpopulation und Allgemeinbevölkerung

Subskala	Studienpopulation		Allgemeinbevölkerung		t	p	95% KI
	n	M (SD)	n	M (SD)			
HADS							
HADS-A	21	5,7 (2,5)	1529	4,7 (3,3)	1,38	,167	[-,42; 2,42]
HADS-D	21	4,0 (2,6)	1529	4,7 (3,8)	-1,22	,237	[-1,83; ,43]
MFI-20							
Allg. Fat.	27	11,7 (3,9)	1397	9,3 (3,7)	3,36	,001	[,99; 3,81]
Phys. Fat.	27	11,6 (3,6)	1397	9,2 (4,2)	2,95	,003	[,80; 4,00]
Ment. Fat.	27	10,3 (4,0)	1397	8,2 (3,4)	3,17	,002	[,80; 3,40]
Red. Akt.	27	10,7 (3,6)	1397	9,1 (4,0)	2,06	,039	[,08; 3,12]
Red. Mot.	27	8,3 (2,6)	1397	8,6 (3,3)	-,47	,639	[-1,55; ,95]
QLQ-C30							
F-Score	31	68,8 (18,9)	1185	84,5 (16,6)	-5,18	,001	[-21,64; -9,76]
S-Score	31	23,9 (15,7)	1185	12,4 (14,1)	4,47	,001	[6,46; 16,54]
QoL	31	62,4 (16,7)	1185	66,3 (22,0)	-1,27	,212	[-9,91; 2,11]
GPAQ							
Sitzdauer ^a	31	368,7 (211,2)	354	441,4 (210,0)	-1,85	,065	[-149,83; 4,43]
Totale KA ^b	30	4418,0 (5268,6)	354	4197,0 (4583,6)	,25	,802	[-1507,98; 1949,98]

Anmerkung. Output des ungepaarten T-Tests. M: Mittelwert. SD: Standardabweichung. KI: Konfidenzintervall. HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. HADS-A: HADS-Anxiety. HADS-D: HADS-Depression. MFI-20: Multidimensional Fatigue Inventory. Allg. Fat.: Allgemeine Fatigue. Phys. Fat.: Physische Fatigue. Ment. Fat.: Mentale Fatigue. Red. Akt.: Reduzierte Aktivität. Red. Mot.: Reduzierte Motivation. QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire. F-Score: Funktionsscore. S-Score: Symptomscore. QoL: globale Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala. GPAQ: Global Physical Activity Questionnaire. KA: Körperliche Aktivität. Daten der Allgemeinbevölkerung entnommen aus Hinz et al. (2010), Hinz et al. (2020), Hinz et al. (2012) und Wanner et al. (2017). a in Minuten/Tag. b in MET-Minuten/Woche.

Die vorliegende Patientenpopulation mit Knochenmetastasen zeigte keinen bedeutsamen Unterschied zu der von Hinz et al. untersuchten Stichprobe in Bezug auf Angst ($p = 0,167$) oder Depression ($p = 0,237$). Dabei lag das mittlere Maß an Ängstlichkeit um 1,00 Punkte (95%-KI [-0,42; 2,42]) höher als in der Allgemeinbevölkerung, während die Ausprägung depressiver Symptome von den Studienteilnehmern um 0,70 Punkte (95%-KI [-1,83; 0,43]) niedriger bewertet wurde.

Im Gegensatz dazu wiesen sie hinsichtlich der allgemeinen Fatigue einen signifikant höheren Punktwert im Vergleich zur Bevölkerungsstichprobe auf ($p = 0,001$), ebenso wie in dem physischen ($p = 0,003$) und mentalen ($p = 0,002$) Fatigue-Score. Zusätzlich gaben die Studienteilnehmer eine deutlich ausgeprägtere Reduktion ihrer Aktivität an ($p = 0,039$), während sich das

Ausmaß des Motivationsverlustes lediglich um 0,30 Punkte (95%-KI [-1,55; 0,95]) von der Allgemeinbevölkerung unterschied ($p = 0,639$). Der Punktwert für die allgemeine Fatigue-Dimension betrug in der Stichprobe 11,7 ($\pm 3,9$) Punkte, sodass sich die mittlere Differenz zwischen den Gruppen auf 2,40 Punkte (95%-KI [0,99; 3,81]) belief. Die physische Fatigue wurde ebenfalls höher bewertet als in der Allgemeinbevölkerung, wobei die Probanden diesbezüglich 11,6 ($\pm 3,6$) Punkte vergaben und sich um 2,40 Punkte (95%-KI [0,80; 4,00]) von der Vergleichsgruppe unterschieden. Außerdem wurde für die mentale Dimension der Fatigue ein Durchschnittswert von 10,3 ($\pm 4,0$) Punkten festgestellt, welcher um 2,10 Punkte (95%-KI [0,80; 3,40]) von dem aufgeführten Referenzwert abwich. Zuletzt zeigten die Studienteilnehmer eine signifikant stärkere Reduktion der Aktivität auf und schätzen deren Ausprägung mit 10,7 ($\pm 3,6$) Punkten ein, wohingegen die Referenzgruppe einen um 1,60 Punkte (95%-KI [0,08; 3,12]) niedrigeren Wert aufwies.

Im Rahmen des darauffolgenden Vergleichs der Lebensqualitätssubskalen ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede sowohl in der allgemeinen Funktionsfähigkeit ($p = 0,001$) als auch in der Gesamtsymptomlast ($p = 0,001$). Der mittlere Funktionsscore betrug in der vorliegenden Patientenpopulation 68,8 ($\pm 18,9$) Punkte und entsprach somit einem Wert von 15,70 Punkten (95%-KI [-21,64; -9,76]) unterhalb desselben Scores in der Allgemeinbevölkerung. Für den Symptomscore wurde eine Durchschnittspunktzahl von 23,9 ($\pm 15,7$) Punkten ermittelt, die wiederum jene der Referenz um 11,50 Punkte (95%-KI [6,46; 16,54]) überstieg. Im Gegensatz zu den zwei letztgenannten Scores unterschieden sich die Gruppen in Bezug auf die globale Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala nicht signifikant ($p = 0,212$), wenngleich die Allgemeinpopulation einen um 3,90 Punkte (95%-KI [-9,91; 2,11]) höheren Punktwert aufwies.

Abschließend wurde das Bewegungsverhalten der vorliegenden Knochenmetastasen-Patienten und der gesunden Stichprobe von Wanner et al. am Beispiel der täglichen Sitzdauer sowie der wöchentlichen Gesamtaktivität miteinander verglichen. Dabei ergab sich weder ein signifikanter Unterschied im Sitzverhalten ($p = 0,065$) noch im wöchentlichen Aktivitätsniveau ($p = 0,802$). Die onkologischen Patienten verbrachten im Durchschnitt täglich 72,70 Minuten (95%-KI [-149,83; 4,43]) weniger im Sitzen als die Vergleichsgruppe, während ihre wöchentliche Aktivität jene der Referenz um 221,0 MET-Minuten (95%-KI [-1507,98; 1949,98]) überstieg.

4.2 Prä-Post-Vergleich

4.2.1. Angst und Depression

Tabelle 5:

Prädiktoren für Angst, Depression und Gesamtbelastung zwischen T0/Tx

Präd.	Δ HADS-A			Δ HADS-D			Δ HADS-T		
	B	95% KI	p	B	95% KI	p	B	95% KI	p
TF	-1,96	[-5,41; 1,50]	,248	-3,43	[-5,75; -1,11]	,006	-4,81	[-8,91; -,72]	,023
≥60J	2,65	[-,51; 5,80]	,095	3,29	[1,13; 5,45]	,005	4,58	[,82; 8,35]	,019
T0	-,07	[-,70; ,56]	,813	,12	[-,29; ,52]	,551	,01	[-,36; ,37]	,981
<i>R</i> ²	,20/,06 ^a			,47/,37 ^a			,30/,22 ^a		
<i>F</i>	1,40 (p = ,279)			4,96 (p = ,012)			3,79 (p = ,022)		

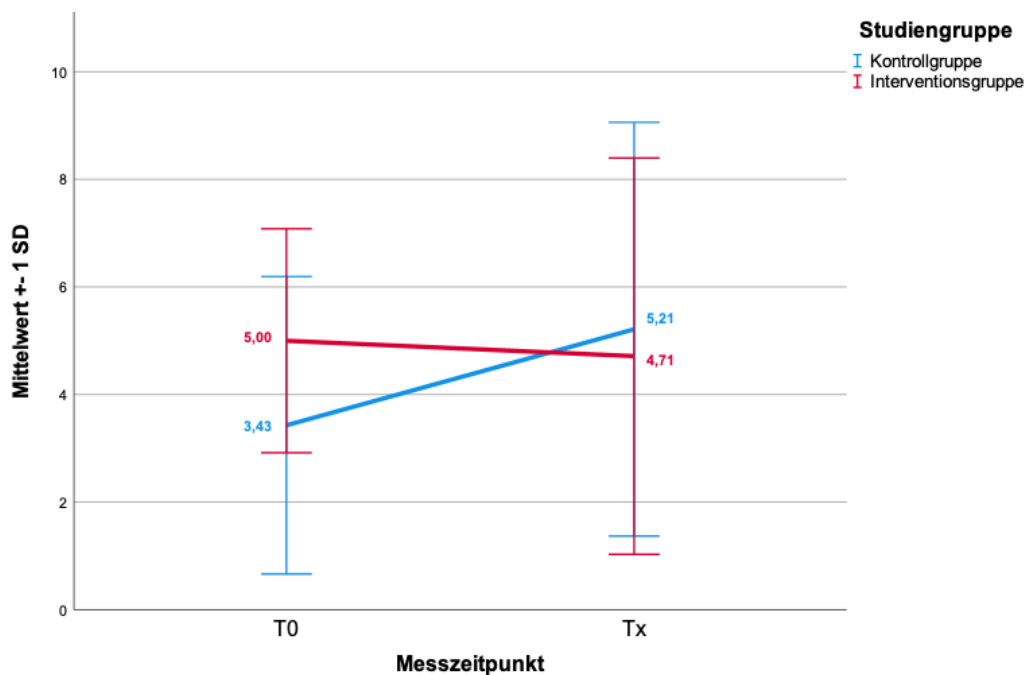
Anmerkung. Output der multiplen Regression. N Δ HADS-A/D = 21. N Δ HADS-T = 30. Δ: Tx-T0. HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. HADS-A: HADS-Anxiety. HADS-D: HADS-Depression. HADS-T: HADS-Total. Präd.: Prädiktoren. KI: Konfidenzintervall. TF: Trainingsfrequenz (≥1x/Woche vs. <1x/Woche). ≥60J: Alter (≥60 Jahre vs. <60 Jahre). T0: Baseline. a korrigiertes R².

Die Voraussetzungen für die Anwendung der Regressionsanalyse lagen bei allen aufgelisteten Variablen vor. In der daraufhin berechneten Regression zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang der Trainingsfrequenz oder Altersgruppe mit der Differenz der Angstskala zwischen den betrachteten Testzeitpunkten, $F(3,17) = 1,40$, $p = 0,279$. Das Ausmaß der Ängstlichkeit stieg in der Kontrollgruppe durchschnittlich um 1,00 Punkte ($\pm 2,66$) und erreichte zum Zeitpunkt Tx einen Wert von 6,07 ($\pm 3,81$) Punkten. Im Vergleich dazu verzeichnete die Interventionsgruppe einen Rückgang der Punktzahl um 0,15 ($\pm 4,06$) Punkte auf 6,71 ($\pm 3,45$) Punkte. In der nachfolgend analysierten Depressionsskala wurde eine signifikante Veränderung der Punktzahl unter dem Einfluss der ausgewählten Prädiktoren festgestellt, $F(3,17) = 4,96$, $p = 0,012$. Dabei wirkte sich die frequente Teilnahme an der Intervention in Form einer Differenzabnahme um durchschnittlich 3,43 Punkte (95%-KI [-5,41; 1,50]) zwischen der ersten und letzten Testung aus ($p = 0,006$), während ein Alter von über 60 Jahren mit einer Zunahme der Differenz um 3,29 Punkte (95%-KI [-0,51; 5,80]) einherging ($p = 0,005$). Infolgedessen zeigte sich in der Kontrollgruppe eine Steigerung der Depressivität um 1,78 ($\pm 2,67$) Punkte, sodass ein Abschlusswert von 5,21 ($\pm 3,85$) Punkten resultierte. In der Interventionsgruppe wurde stattdessen eine Reduktion um 0,29 ($\pm 2,36$) Punkte auf eine finale Punktzahl von 4,71 ($\pm 3,68$) Punkten beobachtet. In Bezug auf die Gesamtskala der HADS ergab sich ein ebenso statistisch relevanter Effekt durch das konstruierte Regressionsmodell, $F(3,26) = 3,79$, $p = 0,022$. Im Zuge dessen erwiesen sich sowohl die Trainingsfrequenz ($p = 0,023$) als auch die Altersgruppe ($p = 0,019$) als signifikante Prädiktoren. Die Regressionsanalyse schrieb der hohen Trainingsfrequenz einen negativen Effekt auf die Differenz der Gesamtskala zu, wobei die

durchschnittliche Abnahme unter Einfluss des regelmäßigen Trainings 4,81 Punkte (95%-KI [-8,91; -0,72]) betrug. Auf der anderen Seite ergab sich durch die Zugehörigkeit zu der höheren Altersgruppe ein positiver Effekt auf die Differenz, welche um 4,58 Punkte (95%-KI [0,82; 8,35]) zunahm. Somit erzielten die Probanden, die regelmäßig trainierten, im Vergleich zu T0 eine um 1,45 Punkte ($\pm 5,90$) niedrigere psychische Gesamtbelastung und gaben bei der letzten Messung im Durchschnitt 11,22 ($\pm 6,70$) Punkte an. Im Gegensatz dazu belief sich das Endergebnis in der Kontrollgruppe auf 11,29 ($\pm 6,31$) Punkte, was einer Steigerung um 2,19 ($\pm 4,34$) Punkte entsprach. Die Verläufe der mittleren Depressions- und Gesamtscores von der ersten bis zur letzten Testung einschließlich der entsprechenden Mittelwerte sowie Standardabweichungen sind in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt, wobei sich gegenläufige Entwicklungen zeigten. Zusammenfassend überschritten zum Zeitpunkt der letzten Testung 30,4% der Probanden in der Kontrollgruppe ($n = 7$) und 36,4% in der Interventionsgruppe ($n = 4$) den Cut-Off-Wert von 13 Punkten, sodass sich eine Auffälligkeitsrate von 32,4% ($n = 11$) in der gesamten Stichprobe ergab. Gemäß Cohen wies das Regressionsmodell für die Beurteilung von Veränderungen der Depressionsskala mit einem $R^2 = 0,47$ (korrigiertes $R^2 = 0,37$) eine hohe Varianzaufklärung auf, während die Anpassungsgüte des Modells für die Gesamtskala bei einem $R^2 = 0,30$ (korrigiertes $R^2 = 0,22$) als moderat galt.

Abbildung 5:

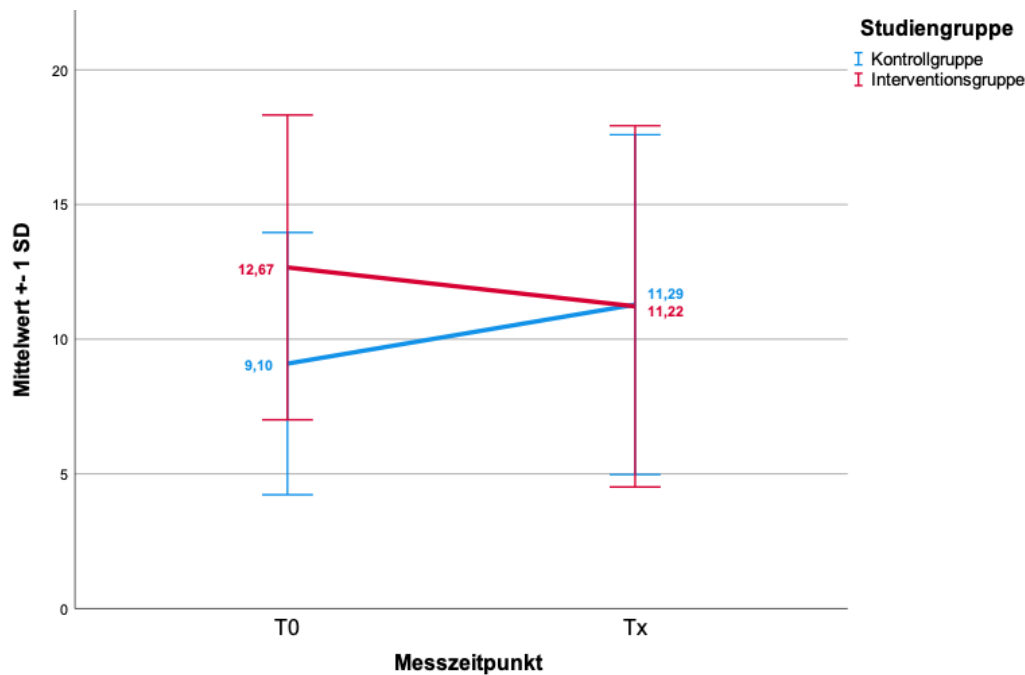
Verlauf der HADS-D-Punktzahl zwischen T0/Tx im Intergruppenvergleich



Anmerkung. N Kontrollgruppe = 14. N Interventionsgruppe = 7. HADS-D: HADS-Depression. T0: Erste Testung. Tx: Letzte Testung. SD: Standardabweichung.

Abbildung 6:

Verlauf der HADS-T-Punktzahl zwischen T0/Tx im Intergruppenvergleich



Anmerkung. N Kontrollgruppe = 21. N Interventionsgruppe = 9. HADS-T: HADS-Total. T0: Erste Testung. Tx: Letzte Testung. SD: Standardabweichung.

4.2.2. Fatigue

Tabelle 6:

Prädiktoren für allgemeine, physische und mentale Fatigue zwischen T0/Tx

Präd.	Δ Allgemeine Fatigue			Δ Physische Fatigue			Δ Mentale Fatigue		
	B	95% KI	p	B	95% KI	p	B	95% KI	p
TF	-1,38	[-4,65; 1,89]	,393	,02	[-3,09; 3,13]	,989	,13	[-1,67; 1,92]	,885
≥60J	2,52	[-,34; 5,38]	,082	1,68	[-1,05; 4,42]	,216	,51	[-1,01; 2,03]	,492
T0	-,76	[-1,18; -,34]	,001	-,76	[-1,18; -,33]	,001	-,32	[-,54; -,09]	,008
R ²	,53/,47 ^a			,44/,37 ^a			,32/,23 ^a		
F	8,79 (p = ,001)			6,13 (p = ,003)			3,57 (p = ,030)		

Anmerkung. Output der multiplen Regression. N = 27. Δ: Tx-T0. Präd.: Prädiktoren. KI: Konfidenzintervall. TF: Trainingsfrequenz (≥1x/Woche vs. <1x/Woche). ≥60J: Alter (≥60 Jahre vs. <60 Jahre). T0: Baseline. a korrigiertes R².

Die aufgeführten Ergebnisse verdeutlichen, dass der Ausgangswert vor Beginn des Bewegungsprogramms einen entscheidenden Faktor für die Vorhersage der allgemeinen Fatigue darstellte (p = 0,001), während das Alter und die Teilnahmehäufigkeit an der Intervention keinen zusätzlichen Einfluss auf den Verlauf der Erschöpfung hatten, F (3,23) = 8,79, p = 0,001. Die allgemeine Fatigue-Ausprägung stieg in der Kontrollgruppe um 1,71 (± 4,83) Punkte an,

wodurch sich der Durchschnittswert nach Abschluss des Bewegungsprogramms auf 12,18 (\pm 4,05) Punkte belief. Hingegen verzeichnete die Interventionsgruppe eine mittlere Abnahme der allgemeinen Erschöpfung um 2,10 (\pm 4,18) Punkte auf einen Endwert von 11,80 (\pm 3,01) Punkten. Bei Betrachtung der physischen Fatigue erwies sich der Baseline-Wert erneut als alleiniger signifikanter Prädiktor ($p = 0,001$) im konstruierten Regressionsmodell, $F(3,23) = 6,13$, $p = 0,003$. Während die durchschnittliche Ausprägung der physischen Erschöpfung in der Kontrollgruppe über den Testzeitraum unverändert blieb, verringerte sie sich in der Trainingsgruppe um 2,20 (\pm 4,44) Punkte und betrug zum Zeitpunkt Tx 11,30 (\pm 3,30) Punkte. Abschließend konnten keine signifikanten Beziehungen zwischen den Veränderungen in der mentalen Fatigue und den unabhängigen Variablen, mit Ausnahme der Ausgangsmessung ($p = 0,008$), festgestellt werden, $F(3,23) = 3,57$, $p = 0,030$. Dabei kam es sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Interventionsgruppe zu einer Abnahme der durchschnittlichen Punktzahl. Erstgenannte Gruppe wies eine Abweichung von 0,29 (\pm 1,96) Punkten zu T0 sowie ein Endwert von 8,47 (\pm 2,90) Punkten auf und letztere eine Differenz von 1,40 (\pm 2,37) Punkten mit einer entsprechenden Abschlusspunktzahl von 11,40 (\pm 3,24) Punkten. Die Varianzaufklärung durch die genannten Modelle galt bei einem $R^2 = 0,53$ (korrigiertes $R^2 = 0,47$) für die allgemeine Fatigue sowie $R^2 = 0,44$ (korrigiertes $R^2 = 0,37$) für die physische Fatigue als hoch. In Bezug auf die Veränderung der mentalen Fatigue wurde eine moderate Erklärung der Varianz mit einem $R^2 = 0,32$ (korrigiertes $R^2 = 0,23$) beobachtet.

Tabelle 7:

Prädiktoren für reduzierte Aktivität und Motivation zwischen T0/Tx

Präd.	Δ Reduzierte Aktivität			Δ Reduzierte Motivation		
	<i>B</i>	95% <i>KI</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	95% <i>KI</i>	<i>p</i>
TF	,38	[-2,54; 3,30]	,790	,17	[-2,40; 2,74]	,892
$\geq 60J$	1,20	[-1,64; 4,03]	,392	,27	[-1,95; 2,50]	,806
T0	-,83	[-1,26; -,41]	,001	-,16	[-,64; ,31]	,001
<i>R</i> ²	,44/,37 ^a			,03/,00 ^a		
<i>F</i>	6,10 ($p = ,003$)			,21 ($p = ,889$)		

Anmerkung. Output der multiplen Regression. $N = 27$. Δ : Tx-T0. Präd.: Prädiktoren. KI: Konfidenzintervall. TF: Trainingsfrequenz ($\geq 1x/Woche$ vs. $< 1x/Woche$). $\geq 60J$: Alter (≥ 60 Jahre vs. < 60 Jahre). T0: Baseline. a korrigiertes R^2 .

Für die Differenz der Aktivitätspunktzahl wurde ein statistisch signifikanter Einfluss durch das Regressionsmodell ermittelt, $F(3,23) = 6,10$, $p = 0,003$. Dieser ließ sich ausschließlich auf den Baseline-Wert zurückführen ($p = 0,001$), während weder die Trainingshäufigkeit noch das Alter signifikante Prädiktoren darstellten. Die entsprechenden Items wurden von den Probanden, die eine niedrige Trainingsfrequenz aufwiesen, zum Zeitpunkt der letzten Testung mit 10,41 (\pm

3,41) Punkten bewertet, sodass ein zusätzlicher Aktivitätsverlust von 0,65 (\pm 4,06) Punkten im Vergleich zur ersten Testung vorlag. Demgegenüber nahm die Ausprägung des Aktivitätsverlusts bei den Teilnehmern mit höherer Trainingsfrequenz um 1,00 (\pm 4,37) Punkte ab und belief sich zum Zeitpunkt Tx auf 11,30 (\pm 3,16) Punkte. Mit einem $R^2 = 0,44$ (korrigiertes $R^2 = 0,37$) wies das letztgenannte Modell eine hohe Anpassungsgüte auf. Zuletzt wurde die Differenz der Motivationspunktzahl betrachtet, welche sich durch die ausgewählten Prädiktoren nicht signifikant erklären ließ, $F(3,23) = 0,21$, $p = 0,889$. Dabei nahm der Motivationsverlust in der Kontrolle um 0,41 (\pm 2,40) Punkte und in der Intervention um 0,20 (\pm 3,12) Punkte zu. Somit betrug die Endpunktzahl in ersterer Gruppe 7,76 (\pm 2,84) Punkte, während sie in letzterer einen Wert von 10,00 (\pm 4,03) Punkten erreichte.

4.2.3. Lebensqualität

Tabelle 8:

Prädiktoren für Funktions-, Symptomscore und QoL zwischen T0/Tx

Präd.	Δ Funktionsscore			Δ Symptomscore			Δ QoL		
	B	95% KI	p	B	95% KI	p	B	95% KI	p
TF	4,12	[-10,51; 18,75]	,568	-10,47	[-20,95; ,01]	,050	17,01	[4,61; 29,38]	,009
$\geq 60J$	-10,29	[-23,23; 2,64]	,114	6,90	[-2,80; 16,54]	,156	-12,78	[-24,29; -1,27]	,031
T0	-,63	[-1,01; -,26]	,002	-,39	[-,72; -,07]	,020	-,47	[-,83; -,11]	,012
R^2	,43/,36			,38/,31			,49/,44		
F	6,69 ($p = ,002$)			5,51 ($p = ,004$)			8,71 ($p = ,001$)		

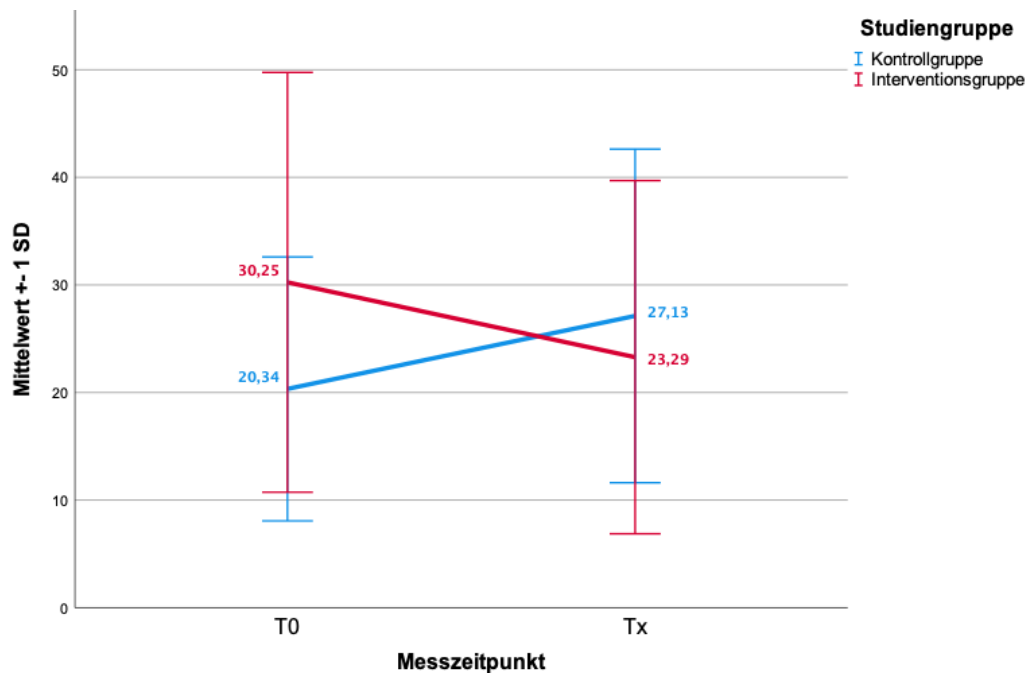
Anmerkung. Output der multiplen Regression. N = 31. Δ : Tx-T0. Präd.: Prädiktoren. KI: Konfidenzintervall. TF: Trainingsfrequenz ($\geq 1x/Woche$ vs. $< 1x/Woche$). $\geq 60J$: Alter (≥ 60 Jahre vs. < 60 Jahre). T0: Baseline. QoL: globale Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala. a korrigiertes R^2 .

Bei Anwendung des Regressionsmodells auf die Lebensqualitätssubskalen stellte sich der Baseline-Wert als alleiniger signifikanter Prädiktor ($p = 0,002$) für die Veränderung der allgemeinen Funktionsfähigkeit heraus, $F(3,27) = 6,69$, $p = 0,002$. Diese wies in der Kontrollgruppe einen Rückgang um 5,05 (\pm 18,55) Punkte im Vergleich zur ersten Testung auf und erreichte einen Endwert von 69,48 (\pm 17,79) Punkten, während sich in der Interventionsgruppe eine Zunahme der Funktionsfähigkeit um 8,31 (\pm 24,67) Punkte auf eine abschließende Punktzahl von 66,79 (\pm 19,39) Punkten zeigte. Die Differenz der Gesamtsymptomlast ließ sich hingegen signifikant durch die Teilnahmehäufigkeit vorhersagen ($p = 0,050$), wobei die Ausführung einer wöchentlichen Trainingseinheit mit einer Verringerung der Differenz um 10,47 Punkte (95%-KI [-20,95; 0,01]) einherging, $F(3,27) = 5,51$, $p = 0,004$. Im Verlauf des Bewegungsprogramms kam es somit in der regelmäßig trainierenden Gruppe zu einer rückläufigen Entwicklung der Symptomlast um 6,96 (\pm 14,09) Punkte auf einen Abschlusswert von 23,29 (\pm 16,41) Punkten.

Im Gegensatz dazu wies der Symptomscore in der Gruppe mit unregelmäßiger Trainingshäufigkeit eine steigende Tendenz auf und nahm um 6,79 ($\pm 14,36$) Punkte zu, wodurch er sich auf 27,13 ($\pm 15,51$) Punkte summierte, wie der untenstehenden Abbildung zu entnehmen ist.

Abbildung 7:

Verlauf des Symptomscores zwischen T0/Tx im Intergruppenvergleich

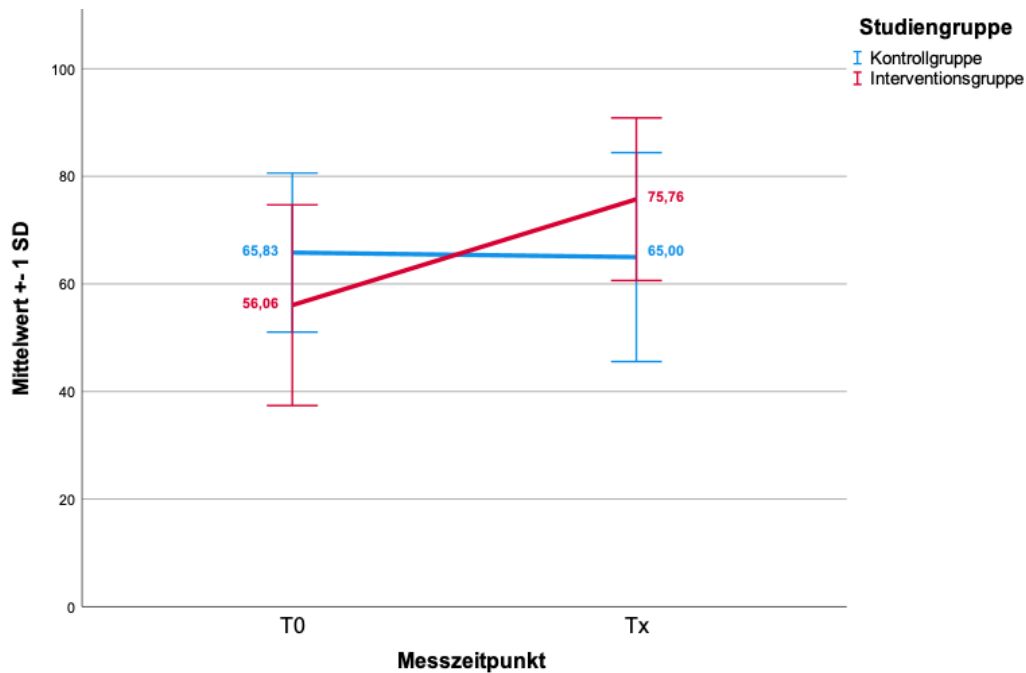


Anmerkung. N Kontrollgruppe = 20. N Interventionsgruppe = 11. T0: Erste Testung. Tx: Letzte Testung. SD: Standardabweichung.

Zuletzt wurde die globale Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala betrachtet, deren Verlauf von allen untersuchten Prädiktoren beeinflusst wurde, $F(3,27) = 8,71$, $p = 0,001$. Einerseits führte die wöchentliche Bewegungsintervention zu einer Zunahme der Lebensqualität um 17,01 Punkte (95%-KI [4,61; 29,38]) zwischen der ersten und letzten Testung ($p = 0,009$). Andererseits zeichnete sich bei Patienten im Alter von über 60 Jahren eine entgegengesetzte Entwicklung ab, wobei in dieser Gruppe eine Reduktion der Differenz um 12,78 Punkte (95%-KI [-24,29; -1,27]) im Vergleich zu den jüngeren Probanden beobachtet wurde ($p = 0,031$). Die Kontrollgruppe erreichte eine Endpunktzahl von 65,00 ($\pm 19,41$) Punkten, was einer Abnahme der Lebensqualität um 0,83 ($\pm 18,32$) Punkte im Verlauf des Bewegungsprogramms entsprach. Demgegenüber verzeichnete die Interventionsgruppe eine Steigerung dieser um 19,70 ($\pm 17,59$) Punkte auf ein Endergebnis von 75,76 ($\pm 15,12$) Punkten. Insgesamt wies das Regressionsmodell sowohl für Veränderungen des Funktionsscores ($R^2 = 0,43$, korrigiertes $R^2 = 0,36$), des Symptomscores ($R^2 = 0,38$, korrigiertes $R^2 = 0,32$) als auch der globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualitätsskala ($R^2 = 0,49$, korrigiertes $R^2 = 0,44$) eine hohe Anpassungsgüte auf.

Abbildung 8:

Verlauf der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala zwischen T0/Tx im Intergruppenvergleich



Anmerkung. N Kontrollgruppe = 20. N Interventionsgruppe = 11. T0: Erste Testung. Tx: Letzte Testung. SD: Standardabweichung.

4.2.4. Bewegungsverhalten

Tabelle 9:

Bewegungsverhalten zum Zeitpunkt Tx und intergruppaler Vergleich der Differenz zu T0

Subskala	Kontrolle		Intervention		$U_{(Tx-T0)}$	$Z_{(Tx-T0)}$	$p_{(Tx-T0)}$
	n	$Md [Q1; Q3]$	n	$Md [Q1; Q3]$			
Moderat							
Arbeit ^a	20	420,0 [0,0; 3000,0]	10	0,0 [0,0; 0,0]	63,50	-1,72	,086
Freizeit ^a	20	480,0 [195,0; 1140,0]	10	630,0 [270,0; 1920,0]	73,50	-1,17	,243
Fortbewegung ^a	20	580,0 [150,0; 1680,0]	10	720,0 [450,0; 1980,0]	76,00	-1,06	,290
Intensiv							
Arbeit ^a	20	0,0 [0,0; 0,0]	10	0,0 [0,0; 0,0]	81,00	-1,29	,198
Freizeit ^a	20	840,0 [0,0; 1440,0]	10	1260,0 [0,0; 2160,0]	95,00	-,22	,825
Total							
Sitzdauer ^b	21	300 [180,0; 480,0]	10	330,0 [270,0; 390,0]	101,50	-,15	,881
Totale KA ^a	20	3240,0 [1830,0; 5640,0]	10	2540,0 [1230,0; 5220,0]	69,50	-1,34	,180

Anmerkung. Output des Mann-Whitney-U-Tests. Md: Median. Q1: erstes Quartil. Q3: drittes Quartil. KA: Körperliche Aktivität. a in MET-Minuten/Woche. b in Minuten/Tag.

Im Hinblick auf die untersuchte Fragestellung wurde bei der Auswertung des Mann-Whitney-U-Tests besonderer Fokus auf Unterschiede zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe gelegt. Dabei zeigte die Teilnahmefrequenz am Bewegungsprogramm keinen signifikanten Zusammenhang mit den berechneten Veränderungen in den moderaten Aktivitätsbereichen wie Arbeit ($p = 0,086$), Freizeit ($p = 0,243$) oder Fortbewegung ($p = 0,290$). Während der mediane Arbeitsaufwand in der Kontrollgruppe von 0,0 MET-Minuten [0,0; 320,0] auf 420,0 MET-Minuten [0,0; 3000,0] anstieg, blieb er in der Interventionsgruppe unverändert bei 0,0 MET-Minuten [0,0; 0,0]. Stattdessen verzeichnete die Trainingsgruppe eine Erhöhung des Energieverbrauchs für moderate Freizeitaktivitäten von 200,0 MET-Minuten [0,0; 450,0] auf 630,0 MET-Minuten pro Woche [270,0; 1920] sowie von 660,0 MET-Minuten [340,0; 2730,0] auf 720,0 MET-Minuten [450,0; 1980,0] für Fortbewegungsaktivitäten. Im Hinblick auf moderate Freizeitbetätigungen wies die Kontrollgruppe keine Veränderung zur Ersttestung auf, während sie bezüglich der Fortbewegung eine Medianabsenkung von 720,0 MET-Minuten [270,0; 1440,0] auf 580,0 MET-Minuten [150,0; 1680,0] präsentierte. Die Differenz in den wöchentlich aufgewendeten MET-Minuten für intensive Arbeits- ($p = 0,198$) und Freizeitaktivitäten ($p = 0,825$) wies ebenfalls keinen Gruppenunterschied auf, wenngleich der Median für intensive Freizeitaktivitäten in beiden Gruppen zunahm, nämlich von 360 MET-Minuten [0,0; 960,0] auf 840 MET-Minuten [0,0; 1440,0] in der Kontrolle ebenso wie von 280,0 MET-Minuten [0,0; 900,0] auf 1260 MET-Minuten [0,0; 2169,0] in der Intervention, bei gleichbleibendem intensivem Arbeitsaufwand von 0,0 MET-Minuten [0,0; 0,0] in beiden Gruppen. Abschließend wurde kein bedeutsamer Einfluss der Trainingsfrequenz auf die Veränderungen des Sitzverhaltens ($p = 0,881$) oder der Gesamtaktivität ($p = 0,180$) beobachtet. Dabei blieb die tägliche Sitzdauer in der Interventionsgruppe unverändert, wohingegen sie in der Kontrollgruppe von 360,0 MET-Minuten [180,0; 540,0] auf 300 MET-Minuten [180,0; 480,0] sank. Unter Berücksichtigung aller Aktivitätsdomänen belief sich die wöchentliche Gesamtaktivität in der Kontrollgruppe auf 3240,0 MET-Minuten [1830,0; 5640,0], was einem Anstieg gegenüber T0 gleichkommt, sowie auf 2540,0 MET-Minuten [1230,0; 5220,0] in der Interventionsgruppe, entsprechend einem Rückgang zu T0. Somit erreichten nach Abschluss des Trainingsprogramms 87,0% der Kontrollgruppe ($n = 20$) und 72,7% der Interventionsgruppe ($n = 8$) die von den WHO-Guidelines empfohlenen 600 MET-Minuten pro Woche, was einem Anteil von 82,4% ($n = 28$) in der gesamten Stichprobe entsprach. Zudem wurde festgestellt, dass keine der Subskalen des Bewegungsverhaltens einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Altersgruppe aufwies, ebenso wenig wie mit dem Vorliegen eines normwertigen Body-Mass-Index von 25kg/m^2 ($p > 0,05$). Die Ergebnisse der zugehörigen Mann-Whitney-U-Tests wurden in den Tabellen 13 sowie 14 zusammengefasst und sind im Anhang zu finden.

4.3 Korrelationen zwischen Bewegung, Psyche, Fatigue und Lebensqualität

Tabelle 10:

Korrelationen zwischen den Differenzen der HADS-, MFI-20-, QLQ-C30- und GPAQ-Scores

Variable	1	2	3	4	5	6
1. Δ Sitzdauer						
2. Δ Totale KA	-,11 [-,45; ,25]					
3. Δ HADS-T	-,31 [-,65; ,14]	,83 [-,36; ,50]				
4. Δ Allg. Fatigue	-,10 [-,47; ,31]	-,08 [-,46; ,33]	,90** [,76; ,96]			
5. Δ Phys. Fatigue	-,13 [-,50; ,28]	-,09 [-,47; ,32]	,83** [,62; ,93]	,84** [,67; ,92]		
6. Δ Ment. Fatigue	,08 [-,36; ,50]	-,41* [-,70; ,02]	,22 [-,23; ,60]	,29 [-,11; ,60]	,45* [,09; ,71]	
7. Δ QoL	,07 [-,30; ,42]	,06 [-,31; ,41]	-,78** [-,91; -,53]	-,86** [-,94; -,71]	-,75** [-,88; -,51]	-,46* [-,72; ,09]

Anmerkung. Output der Pearson-Korrelationsanalyse. Die Werte in eckigen Klammern entsprechen den 95%-Konfidenzintervallen. Δ: Tx-T0. KA: Körperliche Aktivität. HADS-T: HADS-Total. Allg.: Allgemeine. Phys.: Physische. Ment.: Mentale. QoL: globale Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala. * p < 0,05. ** p < 0,01.

Die Korrelationsanalyse ergab keine bedeutsamen Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der Sitzdauer und den untersuchten Variablen ($p > 0,05$). Hingegen fand sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der Differenz im wöchentlichen Aktivitätsniveau und den Veränderungen von mentaler Fatigue zwischen den Messzeitpunkten, wobei ein mäßig starker Zusammenhang nachgewiesen wurde ($r = -0,41$, $p < 0,05$). Darüber hinaus korrelierte die Differenz der psychischen Gesamtbelastung stark positiv mit jener der allgemeinen ($r = 0,90$, $p < 0,01$) sowie physischen Fatigue ($r = 0,83$, $p < 0,01$), während der Zusammenhang mit der globalen Gesundheits- und Lebensqualitätsskala als stark negativ einzustufen war ($r = -0,78$, $p < 0,01$). Ebenso wurden moderate bis starke positive Korrelationen innerhalb einiger Fatigue-Skalen festgestellt, so zwischen allgemeiner und physischer Fatigue ($r = 0,84$, $p < 0,01$) sowie physischer und mentaler Fatigue ($r = 0,45$, $p < 0,05$). Diese Variablen verhielten sich wiederum invers zur Differenz der globalen Gesundheits- und Lebensqualitätsskala, wobei eine starke Korrelation mit der allgemeinen ($r = -0,86$, $p < 0,01$) und physischen Fatigue ($r = -0,75$, $p < 0,01$) sowie ein moderater Zusammenhang mit der mentalen Fatigue bestand ($r = -0,46$, $p < 0,05$).

4.4 Sicherheit und Adhärenz

Hinsichtlich Sicherheit und Adhärenz wurden keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Stichprobe festgestellt ($p > 0,05$). Aufgrund ihrer nicht-normalen Verteilung wurden die Teilnahmedauer am OTT-Programm sowie der Zeitabstand zwischen den Testungen nichtparametrisch ausgewertet, während der Anteil pro Testung verbliebener Probanden mithilfe des Fisher-Tests beurteilt wurde. In keiner der Studiengruppen wurden unerwünschte Ereignisse während des Trainings registriert. Alle Probanden ($n = 34$) unterzogen sich über die Baseline-Testung hinaus einer weiteren Untersuchung, die im Median nach 15,1 Wochen [12,3; 22,0] durchgeführt wurde. Eine dritte Testung fand bei 61,8% der Patienten ($n = 21$) statt, wobei ein medianer Abstand von 15,0 Wochen [10,7; 33,5] zur vorherigen Messung bestand. Nach weiteren 17,3 Wochen [12,7; 25,1] erfolgte die vierte Testung, an der 38,2% der Stichprobe ($n = 13$) teilnahmen, während vor dem 23,7 Wochen [16,7; 42,6] späteren fünften Testungstermin zwei weitere Probanden das Programm beendeten, sodass ein Restanteil von 32,34% ($n = 11$) fünf oder mehr Testungen aufwies. Insgesamt belief sich die mediane Teilnahmedauer am OTT-Programm, wie in Tabelle 1 dargestellt, auf 46,4 Wochen [20,4; 128,7], wobei keiner der Teilnehmer die empfohlene Mindestfrequenz von zwei Trainings pro Woche erreichte^{82,149}.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Forschungsergebnisse

In Anbetracht der unzureichenden Datenlage zur Bewegungstherapie bei Knochenmetastasen hat sich die vorliegende Arbeit der Frage gewidmet, inwiefern die regelmäßige Teilnahme am supervidierten und personalisierten Bewegungsprogramm der Onkologischen Trainings- und Bewegungstherapie Auswirkungen auf die physische und psychische Funktion von 34 Patienten mit Knochenmetastasen hat. Hierzu wurden die von der Erst- bis zur Letzttestung eingetretenen Veränderungen in den Endpunkten Angst, Depression, Fatigue, Lebensqualität sowie Bewegungsverhalten zwischen einer Interventionsgruppe, die mindestens einmal wöchentlich trainierte, und einer weniger frequent trainierenden Kontrollgruppe verglichen. Gleichzeitig wurde beispielhaft anhand des Alters und des Body-Mass-Index nach möglichen Prädiktoren für den Nutzen der Intervention gesucht ebenso wie Korrelationen zwischen Bewegungsverhalten, psychischer Belastung, Fatigue sowie Lebensqualität beleuchtet. Dies ist erstmalig unter Verwendung von Real-World-Data aus einem seit 2012 an der Uniklinik Köln implementierten Modellprojekt erfolgt, wobei eigenständig an den Trainingssitzungen teilgenommen und auf eine Randomisierung verzichtet wurde, um die Wirksamkeit der Intervention im Versorgungsalltag widerzuspiegeln. Die Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass sich die regelmäßige Teilnahme am Bewegungsprogramm der Onkologischen Trainings- und Bewegungstherapie unter realen Bedingungen auf diverse Dimensionen der physischen und

psychischen Funktion bei Knochenmetastasen auswirkt, ohne unerwünschte Ereignisse hervorzurufen. Initial wiesen die Studienteilnehmer im Vergleich zu gesunden Probanden erhebliche Beeinträchtigungen in ebendiesen Funktionsaspekten auf, bedingt durch Fatigue, ausgeprägte körperliche Symptome und generelle Funktionseinbußen. Durch die Umsetzung von mindestens einer wöchentlichen Trainingseinheit wurde signifikant zur Verringerung der psychischen Belastung und insbesondere der depressiven Symptomatik ebenso wie zur Abnahme der Symptomlast beigetragen. Gleichzeitig konnten der allgemeine Gesundheitsstatus und die Lebensqualität infolge eines konsequenten Trainings signifikant positiv beeinflusst werden. In diesen Kontext wurde ein Alter von unter 60 Jahren als förderlicher Einflussfaktor für den Nutzen der Intervention identifiziert, während der Body-Mass-Index keine Wirkung auf das Bewegungsverhalten gezeigt hat. Trotz fehlender Signifikanz zeichneten sich in der Interventionsgruppe Verbesserungen in der allgemeinen Funktionsfähigkeit ebenso wie in der Angst- und Fatigue-Symptomatik ab, ausgehend von einer signifikant höheren Baseline-Fatigue im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dabei bestand ein moderater negativer Zusammenhang zwischen dem wöchentlichen Aktivitätsniveau und den Veränderungen in der mentalen Fatigue.

5.2 Physischer und psychischer Ausgangszustand

Dass Krebspatienten im Vergleich zu gesunden Personen sowohl physische als auch psychische Beeinträchtigungen erfahren, wurde bereits in diversen Studien belegt und konnte in dieser Arbeit bezüglich der Parameter Fatigue, Funktionsfähigkeit sowie Symptomlast bestätigt werden^{89,136,221}. Fatigue gehört zu den häufigsten tumorassozierten Symptomen und wird im Vergleich zu der Müdigkeit, die bei gesunden Personen auftritt, als erheblich intensiveres und belastenderes Gefühl empfunden, wie sich in der von Hinz et al. untersuchten Krebspopulation gezeigt hat. Die von den Autoren ermittelten Zusammenhänge von Fatigue mit dem Tumorstadium, dem Vorhandensein von Metastasen und dem Performance Status spiegeln sich in dieser Arbeit sowohl durch die Auswahl der Stichprobe als auch durch die nachgewiesenen Funktionseinschränkungen wider, sodass die im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erfassten Fatigue-Unterschiede mit den Erwartungen übereinstimmen, die aus aktueller Evidenz abgeleitet werden können^{133,136}. Dies gilt gleichermaßen für die untersuchten Lebensqualitätsparameter, nämlich dem Funktions- und Symptomscore, welche in einer weiteren Studie von Hinz et al. ebenso deutliche Abweichungen von den Werten gesunder Probanden aufwiesen und den Bedarf an bewegungstherapeutischen Maßnahmen für die Lebensqualitätsförderung unterstreichen²²¹. Die wiederum zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe beobachteten Fatigue-Unterschiede sowie deren tendenziell abweichenden Funktionsscores könnten auf zufällige Schwankungen zurückzuführen sein oder darauf hindeuten, dass Probanden mit einer stärker ausgeprägten Erschöpfung in Erwartung einer Symptomlinderung möglicherweise mit höherer Frequenz am Trainingsprogramm teilnahmen.

Psychische Störungen, insbesondere depressiver Art, stellen ein weiteres krebsspezifisches Problem dar und betreffen jeden dritten bis fünften Tumorpatienten im Verlauf seiner Erkrankung^{85,90}. Folglich erzielten Krebspatienten in einer Vergleichsanalyse von Hinz et al. signifikant höhere HADS-Werte als die Referenzgruppe, wohingegen die vorliegende Stichprobe vergleichbare Werte zu gesunden Probanden aufwies. Ursache dafür könnte die alters- und geschlechtsunabhängige Berechnung der Subskalenwerte sein, obwohl das Auftreten von Angst und Depressionen nachweislich von diversen soziodemographischen Variablen beeinflusst wird. Hinz et al. stellten zudem deutlich niedrigere HADS-Werte bei Patienten mit Prostatakarzinom fest, welche wiederum einen relevanten Anteil dieser Versuchsgruppe repräsentierten und den Durchschnittswert möglicherweise gesenkt haben können⁸⁹.

Im Gegensatz zu zahlreichen Studien, die Krebspatienten eine ausgeprägte Inaktivität zuschreiben, zeigte weder das Gesamtaktivitätsniveau noch die Sitzdauer signifikante Unterschiede zu den Daten der Vergleichspopulation von Wanner et al.^{152–155,231}. Eine Erklärung für dieses Phänomen könnte darin liegen, dass Patienten mit einem vorbestehenden Interesse an Sport und folglich hohem Aktivitätsniveau möglicherweise eher dazu tendierten, am Bewegungsprogramm teilzunehmen. Diese Hypothese wird durch die Feststellung gestützt, dass zum Zeitpunkt der ersten Messung bereits 79,4% der Teilnehmer (n = 27) die empfohlene Bewegungsmenge von 600 MET-Minuten pro Woche erreichten. Demgegenüber erfüllten in einer Untersuchung von Zopf et al. etwa 29% der Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom diese Bedingung¹⁵⁶. Neben der begrenzten Stichprobengröße ist zu berücksichtigen, dass die Berechnung der physischen Aktivität auf Selbsteinschätzung beruht und das von Wanner et al. auf Basis der GPAQ-Daten ermittelte Ergebnis die parallel mithilfe eines Akzelerometers gemessene Aktivität um den Faktor drei überstieg²³¹.

5.3 Wirksamkeit der Intervention

5.3.1. Angst und Depression

Die vorteilhaften Effekte von körperlichem Training, sowohl aerober Form als auch in Kombination mit Kraftübungen, auf die psychische Verfassung von Tumorpatienten sind bereits aus Forschungsarbeiten von Carayol et al. oder Courneya et al. bekannt, jedoch galt das Vorhandensein von Knochenmetastasen als Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme^{87,165}. In Untersuchungen, die diese Patientengruppe einschlossen, beobachteten sowohl Bjerre et al. nach einer Fußballintervention als auch Rief et al. nach einem speziell für spinale Metastasen entwickelten paravertebralen Training einen Anstieg des psychischen Wohlbefindens^{127,199}. Ähnlich zu der vorliegenden Studie wurde im Rahmen des von Bjerre et al. durchgeführten Forschungsprojekts ein realitätsnaher Ansatz verfolgt. Über einen Zeitraum von sechs Monaten besuchten 109 Prostatakarzinompatienten, davon 22 mit Knochenmetastasen, zweimal

pro Woche einen lokalen Fußballverein, wo sie ein einstündiges Training absolvierten, das wiederum eine jeweils zwanzigminütige Aufwärm-, Übungs- und Spielphase beinhaltete. Demgegenüber erhielt die Kontrollgruppe eine telefonische Beratung hinsichtlich allgemeiner Trainingsempfehlungen und wohnortsnaher Bewegungsangebote¹⁹⁹. Rief et al. verglichen ein parallel zu einer zweiwöchigen Strahlentherapie unter Supervision initiiertes und anschließend häuslich fortgeführtes isometrisches Training der wirbelsäulenstabilisierenden Muskulatur mit einer physiotherapeutischen Atemtherapie. Die Stichprobe umfasste 60 Probanden, die überwiegend an Bronchial-, Mamma- oder Prostatakarzinomen litten und vereinzelt von anderen Tumorerkrankungen betroffenen waren, sodass ein mit dieser Arbeit vergleichbares Spektrum an Tumorentitäten vorlag. In der Interventionsgruppe führten die Teilnehmer in Abhängigkeit von der individuellen Metastasenlokalisierung Übungen wie das Becken- oder Beinheben in Rückenlage sowie eine Variation des Vierfüßlerstandes durch und äußerten bereits nach drei Monaten deutlich geringere Sorgen hinsichtlich eines möglichen Mobilitätsverlustes ebenso wie eine gesteigerte Zufriedenheit mit der eigenen Gesundheit¹²⁷.

Demgegenüber konnten Cormie et. al nach einem zwölfwöchigen Ganzkörperkrafttraining zwar Steigerungen der körperlichen Fitness wie auch der Funktionsfähigkeit feststellen, jedoch nicht des mentalen Wohlbefindens, wohingegen der zuletzt genannte Aspekt im Zuge einer von Galvão et al. beschriebenen und ebenso lang ausgeführten multimodalen Intervention, ähnlich dem OTT-Basismodul, nicht erfasst wurde^{184,188,198}. Das sogenannte Modular Multi-Modal Physical Exercise Program (M3EP) beinhaltete drei wöchentliche Trainingssitzungen von jeweils sechzigminütiger Dauer und kombinierte Kraft-, Ausdauer- sowie Dehnübungen, welche von Prostatakarzinompatienten unter Aufsicht eines qualifizierten Bewegungsexperten durchgeführt wurden. Die Krafttrainingskomponente war auf die großen Muskelgruppen des Ober- und Unterkörpers ausgerichtet und erfolgte in drei Sätzen bei moderater Intensität, wobei nach Überschreitung des Höchstgewichtes der Widerstand analog zu den OTT-Zyklen um 5% bis 10% gesteigert wurde. Zusätzlich absolvierten die Patienten ein halbstündiges Ausdauertraining auf einem Laufband, Fahrrad oder Rudergerät, bei dem 85% der maximalen Herzfrequenz angestrebt wurden, während das Training mit Dehnübungen der funktionell relevanten großen Gelenke beendet wurde¹⁹⁸.

Die Feststellung, dass in der vorliegenden Stichprobe lediglich signifikante Veränderungen in der depressiven Symptomatik, jedoch nicht in der Ängstlichkeit auftraten, deckt sich mit den Befunden von Carayol et al. und Courneya et al. bei Tumorpatienten ohne Knochenbeteiligung. Diese fanden eine nichtlineare U-förmige Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und Angst, welche im Rahmen dieser Intervention möglicherweise nicht ausreichend berücksichtigt wurde^{87,165}. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass die Auswirkungen von körperlichem Training auf die Ängstlichkeit nicht allein durch die Trainingsfrequenz, sondern auch durch die Förderung psychosozialer Aspekte wie dem sozialen Netzwerk, dem

Selbstwertgefühl und der Selbstwirksamkeit vermittelt werden. Weitere nicht erfasste Einflussfaktoren könnten die Einnahme von Antidepressiva oder Angstlösern sein²³⁴. Da die Anzahl gültiger Antworten in der Gesamtskala jene in den Subskalen überstieg, lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwiefern die Angstkomponente zur signifikanten Abnahme der psychischen Gesamtbelastung beigetragen hat. Es ist außerdem zu beachten, dass eine moderate Varianzaufklärung für die erwähnte Summenskala vorlag.

5.3.2. Fatigue

Erschöpfungssymptome ließen sich in Studien über verschiedene Tumorstadien hinweg sowie unter dem Einfluss zahlreicher Therapien durch körperliches Training reduzieren^{87,127,161,165,167}. Diese Ergebnisse konnten ebenso im Zuge der Rehabilitation repliziert werden^{173,179,180}. Demgegenüber wurden in den vorliegenden Daten keine signifikanten Veränderungen unter dem Einfluss der Bewegungsintervention beobachtet, wie auch in Untersuchungen von Cormie et al., Rosenberger et al. und Galvão et al. an Patienten mit Knochenmetastasen. Dabei untersuchten Rosenberger et al. die Auswirkungen eines dreimonatigen Muskeltrainings, analog aufgebaut zu den zuvor beschriebenen Krafttrainingsmaßnahmen von Cormie et al. und Galvão et al., jedoch erfolgte die Analyse an einer speziellen Patientengruppe unter Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie, die überwiegend an Nierenzellkarzinomen litt und in sechs von 20 Fällen Knochenläsionen aufwies^{184,188,189,198}. Ursache für das Ausbleiben des gewünschten Effekts könnte die Heterogenität der vorliegenden Stichprobe sein, zumal die Interventionsgruppe vor Beginn des Trainingsprogramms signifikant höhere Fatigue-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwies. Außerdem zeigte das von Rief et al. untersuchte Trainingsprogramm erst nach Ablauf von sechs Monaten eine signifikante Wirkung auf die Erschöpfungssymptomatik, während im 3-Monats-Follow-up keine bedeutsamen Unterschiede vorlagen¹²⁷. Vor dem Hintergrund, dass rund ein Drittel der in die Fatigue-Analyse einbezogenen Probanden weniger als sechs Monate am OTT-Programm teilnahm, wäre möglicherweise eine längere Beobachtungszeit notwendig gewesen, um eine statistische Signifikanz festzustellen.

Nichtsdestotrotz fand sich eine signifikante negative Korrelation von moderatem Ausmaß zwischen den Veränderungen in der wöchentlichen Gesamtaktivität und der mentalen Fatigue, was auf eine positive Wirkung von Bewegung auf das Fatigue-Syndrom hindeuten könnte und in ähnlicher Form von Zopf et al., Dennett et al., Kummer et al. sowie Basen-Enquist et al. nachgewiesen wurde^{153,156,172,173}. Trotz einer angedeuteten Verbesserung in den übrigen Fatigue-Skalen konnte kein Zusammenhang mit der körperlichen Aktivität festgestellt werden, was nahelegt, dass die einzelnen Fatigue-Dimensionen unterschiedlich auf Bewegung reagieren, ähnlich den Beobachtungen von de Raaf et al.²³⁵. So scheint der Zusammenhang mit der mentalen Erschöpfung in dieser Stichprobe einer linearen Tendenz zu folgen, wohingegen die allgemeinen und physischen Fatigue-Dimensionen möglicherweise nicht-linearen Beziehungen

unterliegen oder durch Begleiteffekte des Trainings moduliert werden, wie von Phillips et al. beschrieben²³⁶. Diese Ergebnisse betonen die Komplexität der Wechselwirkung zwischen körperlicher Aktivität und Fatigue ebenso wie die Relevanz einer individualisierten Herangehensweise in der klinischen Praxis. Angesichts dessen ist weiterführende Forschung zur Identifikation spezifischer Mechanismen und Einflussfaktoren, die diese Beziehung beeinflussen, erforderlich.

5.3.3. Lebensqualität

Die Teilnehmer der Interventionsgruppe verzeichneten eine Steigerung des allgemeinen Gesundheitszustands einschließlich der Lebensqualität, begleitet von einer Abnahme der Gesamtsymptomlast. Der letztgenannte Befund deckt sich mit den Ergebnissen einer Meta-Analyse von Schmitz et al., die unter Berücksichtigung zahlreicher Bewegungsinterventionen eine positive Wirkung von körperlichem Training auf die Symptome während der Krebsbehandlung fanden²¹. Ein vergleichbarer Parameter wurde an Patienten mit Knochenmetastasen bislang nicht erhoben, jedoch dokumentierten Rief et al. nach paravertebalem Muskeltraining eine Verringerung der Schmerzsymptomatik, die im dargelegten Symptomscore ebenfalls erfasst ist^{23,193}. Neben der Schmerzlinderung beobachteten Rief et al. eine Lebensqualitätssteigerung, welche sich im Rahmen eines zwölfwöchigen Krafttrainingsprogramm für Knochenmetastasen von Cormie et al. bestätigen ließ und ebenso in der vorliegenden Stichprobe auftrat^{127,188}. Das lebensqualitätsfördernde Potenzial von körperlicher Aktivität ist bereits aus Trainingsprogrammen bekannt, die nicht speziell für Knochenmetastasen konzipiert wurden, wobei die erwähnten Interventionen, einschließlich derer von Cormie et al. und Rief et al., in der Regel zwei bis drei wöchentliche Trainingseinheiten umfassten^{87,127,161,165,167,188}. Im Gegensatz dazu lassen die Ergebnisse dieser Arbeit vermuten, dass sich Gesundheitsvorteile bereits bei geringerer Trainingsfrequenz manifestieren können und die Bewegungsdosis demzufolge auf individuelle Bedürfnisse und Ressourcen ausgerichtet werden sollte, wie aus den Empfehlungen der International Bone Metastases Exercise Working Group hervorgeht¹⁸⁶. Cormie et al. schlugen außerdem vor, die infolge des Krafttrainings erzielten Veränderungen anhand eines multimodalen Programms zu verifizieren, wozu diese Arbeit einen Beitrag geleistet haben könnte¹⁸⁸. Darüber hinaus verzeichneten sie, ebenso wie Galvão et al., signifikante Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit, während die physische Funktionsskala in dieser Arbeit mit den emotionalen, kognitiven, sozialen und Rollenfunktionsskalen zu einem Summenscore kombiniert wurde, welcher von der Intervention unbeeinflusst blieb, jedoch keine Bewertung der einzelnen Funktionsaspekte zuließ^{184,188,198}.

5.3.4. Bewegungsverhalten

Obwohl bei Cormie et al., ebenso wie in den Rehabilitationsprogrammen von Baumann et al. und Kummer et al., das körperliche Aktivitätsniveau gesteigert werden konnte, unterschieden sich die Veränderungen in den diversen Aktivitätsdomänen zwischen den vorliegenden Studiengruppen nicht^{173,180,184,188}. Angesichts der Möglichkeit, dass das Bewegungsangebot überwiegend von bereits körperlich aktiven Personen wahrgenommen wurde, könnten diese Teilnehmer weniger anfällig für Verbesserungen gewesen sein als unsportlichen Patienten, jedoch ist die Aussagekraft aufgrund der geringen Stichprobengröße begrenzt. Zusätzlich könnte die Schwere der mentalen Fatigue, welche im vorliegenden Datensatz negativ mit der körperlichen Aktivität korrelierte und sich ebenso wenig durch die Intervention beeinflussen ließ, einer Veränderung des Aktivitätsniveaus entgegengewirkt haben. In diesem Zusammenhang gilt es auch, auf die Aktivitätsdomäne der Arbeit einzugehen, da sie infolge der gestiegenen Überlebensraten bei metastasierten Krebserkrankungen zunehmend an Bedeutung gewinnt^{6,7}.

Wie bereits hinsichtlich der psychosozialen Auswirkungen von Krebs erwähnt wurde, ist ein erheblicher Anteil der in Deutschland lebenden Tumorkranken aufgrund ihrer Krebserkrankung schwerbehindert oder in der Arbeitsfähigkeit beeinträchtigt, nämlich rund 80% beziehungsweise 70%. Dementsprechend ist eine Fortführung der beruflichen Tätigkeit entweder nicht möglich oder nur bedingt realisierbar, wodurch die Hälfte der Patienten vor finanziellen Herausforderungen steht¹⁰³. In einer Analyse von Tevaarwerk et al. an insgesamt 668 Patienten mit metastasierten Tumorerkrankungen, davon ein Viertel mit Knochenbeteiligung, wurde festgestellt, dass 45% der Teilnehmer ihre Arbeitstätigkeit erkrankungsbedingt eingestellt hatten²³⁷. Dieses Phänomen scheint sich in der vorliegenden Stichprobe wiederholt zu haben, da in der Interventionsgruppe zu beiden Messzeitpunkten ein medianer Arbeitsaufwand sowohl moderater als auch intensiver Form von 0,0 MET-Minuten auffiel. Vor dem Hintergrund, dass die Ausübung einer beruflichen Tätigkeit nach Lam et al. mit einer höheren Lebensqualität bei Knochenmetastasen-Patienten assoziiert ist, stellt die Förderung der beruflichen Reintegration ein anzustrebendes Ziel der Bewegungstherapie dar⁸¹.

In einer belgischen Studie wurden vier Determinanten für die Berufsrückkehr nach Krebsdiagnose identifiziert: soziodemographische, krankheits- und therapiebedingte, berufsbezogene sowie persönliche Faktoren, wobei die beiden letztgenannten Variablen als modifizierbar gelten, ebenso wie einige der tumorassoziierten Aspekte, darunter das gesundheitliche Wohlbefinden, die Symptomlast oder die Funktionsfähigkeit^{238,239}. Laut Tevaarwerk et al. wirken sich insbesondere Fatigue, Übelkeit, kognitive Störungen und Neuropathien negativ auf die Arbeitswiederaufnahme aus²³⁷. Zusätzlich dazu gaben Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs in einer Studie von Cleeland et al. Sexualstörungen, Schlafprobleme sowie emotionale Belastungen als größte Barrieren für die Rückkehr in den Beruf an²⁴⁰. Demzufolge könnte, wie bereits hinsichtlich des Gesamtaktivitätsniveaus erwähnt wurde, die fehlende Wirkung auf die Fatigue-

Symptomatik dazu beigetragen haben, dass der arbeitsbezogene Energieaufwand in dieser Arbeit unverändert blieb. Andererseits ist nicht bekannt, ob die Studienteilnehmer pensioniert, erwerbslos oder über einen längeren Zeitraum als arbeitsunfähig galten, was wiederum die Vergleichbarkeit mit den erwähnten Arbeiten einschränkt. Zuletzt könnte die Ausübung eines körperlich leichten Berufs zu einer niedrigeren Einschätzung des arbeitsbezogenen Energieaufwands geführt haben. Nichtsdestotrotz hat die Bewegungstherapie in zahlreichen Studien positive Auswirkungen auf diverse Prädiktoren für die Berufsrückkehr gezeigt, wie sich in dieser Arbeit hinsichtlich des psychischen und körperlichen Wohlbefindens bestätigen ließ, so dass sie bei gleichzeitiger Modifizierung der übrigen Determinanten das Potenzial besitzt, die Arbeitsfähigkeit zu fördern^{19–21}. Angesichts dessen entwickelten Leensen et al. ein dreimonatiges multidisziplinäres Rehabilitationsprogramm, welches aus einem zweimal wöchentlichen supervidierten Intervall- und Ganzkörperkrafttraining sowie persönlichen Beratungen zu berufsbezogenen Themen bestand. Nach Abschluss des Programms wiesen die Teilnehmer signifikante Steigerungen der Lebensqualität wie auch Arbeitsfähigkeit auf, begleitet von einer gebesserten Einstellung gegenüber des eigenen Berufs und einer reduzierten Fatigue-Symptomatik²⁴¹.

5.3.5. Einfluss von Alter und Body-Mass-Index

Hinsichtlich der Frage nach Einflussfaktoren erwies sich neben der Trainingsfrequenz auch ein Alter von unter 60 Jahren als positiver Prädiktor für den Erfolg der Intervention, insbesondere im Hinblick auf Depressionen, die psychische Gesamtbelastung sowie den allgemeinen Gesundheitsstatus einschließlich der Lebensqualität. Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit von Mikkelsen et al. überein, welche nach Analyse von vier Bewegungsinterventionen mit Krebspatienten im Alter von über 65 Jahren weder signifikante Verbesserungen hinsichtlich krankheits- und therapiebedingter Symptome noch der Lebensqualität fanden²⁴². Die Autorin führte zudem Interviews mit über 65-jährigen Patienten durch, die an fortgeschrittenen Lungen-, Gallengangs- oder Pankreaskarzinomen litten, und identifizierte Fatigue als größte Barriere für den Trainingserfolg, gefolgt von altersbedingten Gesundheitseinschränkungen und Komorbiditäten²⁴³. Vor dem Hintergrund, dass Krebs meist eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters darstellt, wird sowohl der Bedarf an ressourcen- und bedürfnisadaptierten Trainingskonzepten als auch die Bedeutung zukünftiger Studien zur Evaluierung solcher Ansätze in höheren Altersgruppen deutlich.

Wider Erwarten unterschieden sich die Veränderungen in den diversen körperlichen Aktivitätsdomänen weder zwischen den Altersgruppen noch in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index signifikant, obwohl diese Faktoren laut zahlreichen Autoren einen negativen Einfluss auf das Aktivitätsniveau ausüben^{80,152–155}. Dies könnte auf den Einsatz des Mann-Whitney-U-Tests infolge der asymmetrischen Verteilung der GPAQ-Daten zurückzuführen sein, da sich im Zuge

dessen nur eine Gruppierungsvariable berücksichtigen ließ. Folglich befanden sich in den zu vergleichenden Alters- und BMI-Gruppen sowohl Teilnehmer der Kontroll- als auch der Interventionsgruppe, was möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben könnte. Des Weiteren könnte der Body-Mass-Index unter Umständen als ungeeignet betrachtet werden, um das Ausmaß von Über- oder Untergewicht zu beurteilen, da keine Differenzierung zwischen Muskel- und Fettmasse erfolgt²³³. Die Unterteilung der Stichprobe anhand eines BMI-Werts von 25 kg/m² könnte außerdem nicht angemessen gewesen sein, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu ermitteln, jedoch war die Fallzahl zu klein, um eine Vergleichsanalyse basierend auf stärker abweichenden BMI-Werten durchzuführen. Es ist ebenso zu beachten, dass sich sowohl tumorbedingte Gewichtszunahmen als auch -abnahmen negativ auf die Gesundheit und das Wohlbefinden auswirken können^{22,146}. Allerdings wurde in dieser Analyse ausschließlich der Body-Mass-Index bei Ersttestung verwendet, ohne dessen Entwicklung zu berücksichtigen, welche wiederum das Bewegungsverhalten beeinflusst haben könnte. In Anbetracht häufig auftretender Veränderungen der Körperkomposition nach antihormoneller Therapie, welche bei 70,6% der Stichprobe Anwendung fand, kann die Aussagekraft des Body-Mass-Index zusätzlich eingeschränkt sein^{131,132}.

5.4 Praktische Aspekte

5.4.1. Sicherheit des Bewegungsprogramms

Über lange Zeit hinweg waren Sicherheitsbedenken die Hauptursache dafür, dass Patienten mit Knochenmetastasen von der Teilnahme an Bewegungsinterventionen abgehalten wurden, wodurch sich einige Autoren der Analyse dieses Themas zugewandt haben. Dabei ergaben die Meta-Analysen von Nadler et al. und Sheill et al. trotz der meist inkonsistenten Dokumentation unerwünschter Ereignisse keine gesteigerte Rate an Frakturen, Stürzen oder Schmerzen bei regelmäßig trainierenden Knochenmetastasen-Patienten gegenüber den entsprechenden Kontrollgruppen^{244,245}. Bjerre et al. beobachteten in der zuvor diskutierten Fußballintervention eine ähnliche Häufigkeit von Stürzen und Frakturen in den Vergleichsgruppen, wobei die Interventionsgruppe über einen Zeitraum von zwölf Monaten eine signifikant niedrigere Hospitalisierungsrate verzeichnete¹⁹⁹. In der zugehörigen Phase-II-Studie traten zwei Fibulafrakturen auf, die trotz einer hohen Krafteinwirkung, insbesondere auf gewichtstragende Skelettabschnitte, nicht im Zusammenhang mit einer Knochenmetastasierung standen²⁰⁰. Bezüglich des Impacttrainings, welches Bestandteil des Knochenmetastasen-Moduls der OTT war, zeigten Studien von Winters-Stone et al. bei Tumorpatienten mit einer medikamentös bedingten Frakturanfälligkeit keine unerwünschten Ereignisse, wie es die vorliegenden Ergebnisse bestätigen. Stattdessen belegten die Autoren eine positive Wirkung auf verschiedene Prädiktoren für Skelett Ereignisse wie Muskelkraft und Knochendichte^{169,185,190,191}. Nichtsdestotrotz mangelt es

laut IBMEWG weiterhin an eindeutiger Literatur zu standardisierten Verfahren für die Sicherheitsbewertung und Verordnung eines Knochenmetastasen-spezifischen Trainings. Die Autoren gelangen schließlich zu der Empfehlung, dass ein körperliches Training bei Vorhandensein von Knochenmetastasen nach gründlicher Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen sollte, idealerweise unter Verwendung einheitlicher diagnostischer Verfahren zur Fraktur-Risikoabschätzung, und nach den allgemeinen Trainingsempfehlungen für onkologische Patienten auszurichten ist, mit besonderem Fokus auf eine korrekte Ausführungstechnik. Es wird zudem betont, dass die Verordnung des Trainingsprogramms durch einen Fachexperten mit einer zusätzlichen Ausbildung im Bereich der onkologischen Bewegungsmedizin erfolgen sollte und eine fortlaufende Betreuung sowie Anpassung des Trainings an individuelle Anforderungen notwendig ist¹⁸⁶.

Diese Aspekte wurden nicht nur im Rahmen der OTT berücksichtigt, sondern fanden auch in einigen standardisierten Trainingsprogrammen für Patienten mit Knochenmetastasen Anwendung. So wählten Cormie et al. die Kraftübungen systematisch unter Berücksichtigung der Metastasenlokalisation aus, um Druck- und Scherkräfte im Bereich der Knochenläsionen zu minimieren. Im Falle von Lendenwirbelsäulenmetastasen fand beispielsweise ein kombiniertes Ober- und Unterkörperkrafttraining unter Aussparung des Rumpfes statt, während bei Beckenbeteiligung der Unterkörper zwar belastet, jedoch von Flexions- oder Extensionsbewegungen der Hüfte abgesehen wurde. Trotz einer erheblichen Metastasenlast innerhalb der Stichprobe, wobei in rund 50% der Fälle mehr als zwei Skelettregionen betroffen waren, traten im Zuge der Intervention keine unerwünschten Ereignisse auf und die Übungen wurden als angemessen belastend sowie als nicht schmerzhaft empfunden^{184,188}. Galvão et al. übernahmen dieses Krafttrainingskonzept und ergänzten es je nach Verteilung der Läsionen um ein meist nicht gewichtsbelastetes Ausdauertraining sowie statische Dehnübungen, allerdings mit begrenzten Wirbelsäulenbewegungen bei Achsenskelettbefall, wodurch ein ebenso komplikationsloses Training erreicht wurde¹⁹⁸.

Zuletzt erwies sich ein unter Supervision initiiertes und häuslich fortgeführtes isometrisches Training der paravertebralen Muskulatur sowohl bei stabilen Wirbelsäulenmetastasen als auch nach erstmaliger Einbindung von Patienten mit frakturgefährdeten Läsionen als sicher durchführbar, wobei im Kontrast zu anderen Interventionen eine gezielte Belastung der Muskeln rund um die Metastasen erfolgte, allerdings extraspinale Skelettläsionen vernachlässigt wurden^{127,193,195,196}. Unter Einbezug der bereits erwähnten sowie weiterer Arbeiten an fortgeschrittenen Tumorpatienten, einschließlich solcher mit extraossären Metastasen, stellten Heywood et al. unabhängig von der Trainingsform eine Komplikationsrate von unter 1% fest, wobei kein Zwischenfall schwerwiegender Form auftrat²⁴⁶. Angesichts der ausgebliebenen unerwünschten Ereignisse lässt sich bestätigen, dass ein supervidiertes und maßgeschneidertes Trainingsprogramm, wie es im Modell der OTT enthalten ist, einen sicheren Ansatz für die bewegungstherapeutische Versorgung von Patienten mit Knochenmetastasen darstellt.

5.4.2. Adhärenz und Implementierung

Trotz des wachsenden theoretischen Verständnisses für die Wirksamkeit von Bewegungstherapie bei Tumorerkrankungen besteht weiterhin eine Wissenslücke hinsichtlich der Umsetzbarkeit bewegungstherapeutischer Versorgungsmodelle unter Real-World-Bedingungen²⁴⁷. Das Konzept von Real-World-Data, wie sie im Rahmen der Onkologischen Trainings- und Bewegungstherapie erhoben wurde, hat in den vergangenen Jahren als ergänzende Informationsquelle zu RCTs zunehmend an Bedeutung gewonnen, da ein umfassendes Bild von Behandlungs- und Implementierungsergebnissen unter Berücksichtigung heterogener Patientengruppen wie auch realer Versorgungsbedingungen vermittelt wird²⁴⁸. Allerdings gestaltet sich die Implementierung von Bewegungsprogrammen, aus denen diese Form der Evidenz hervorgeht, als langwieriger Prozess und ist bislang auf wenige Konzepte beschränkt. Darunter finden sich krankenhausbundene Modelle wie das Personal Optimism With Exercise Recovery (POWER)-Programm, außerklinische Projekte wie LIVESTRONG at the YMCA oder übergreifende Versorgungsansätze wie ActivOnco, welche allesamt ein personalisiertes Training gemäß den Bewegungsrichtlinien für Tumorerkrankungen anbieten^{249–251}.

Während im Implementierungsbericht des LIVESTRONG at the YMCA-Programms für den Zeitraum von 2010 bis 2018 kein mit der OTT vergleichbarer Adhärenz-Parameter aufgeführt ist, verzeichneten örtliche Anbieter des Programms über eine Laufzeit von zwei Jahren eine Abbruchquote von 26% in den ersten zwölf Wochen^{250,252}. Diese Ergebnisse stimmen partiell mit den Beobachtungen an einer Subgruppe des ActivOnco-Programms überein, wobei 71% der initial angemeldeten Patienten am zweiten Untersuchungstermin teilnahmen, welcher jedoch bereits nach sechs Wochen stattfand²⁵³. Im Gegensatz dazu schieden rund zwei Drittel der POWER-Teilnehmer vor dem 3-Monats-Follow-up aus, was sich mit der zwischen T0 und T1 erhobenen Abbruchquote in der Gesamtstichprobe des OTT-Programms deckt. Dabei verzeichneten die Autoren variierende Zeitabstände von $25,0 \pm 18,5$ Wochen bis zum Follow-Up, sodass die vorliegend festgestellten zeitlichen Variationen zwischen den Testungen nicht als Anomalie zu betrachten sind, sondern vielmehr aus der realitätsnahen Natur des Versorgungsprojekts resultieren^{249,254}.

Insgesamt lag die Adhärenz in der untersuchten Stichprobe während der ersten sechs Monate des OTT-Programms mit rund 62% zwischen den Adhärenzraten des LIVESTRONG at the YMCA-, ActivOnco- und POWER-Programms nach eineinhalb beziehungsweise drei Monaten^{249,252–254}. Über diesen Beobachtungszeitraum hinaus liegen keine Vergleichsdaten aus diesen Projekten vor, jedoch schloss in der zuvor erwähnten randomisiert-kontrollierten Studie von Rief et al. ein vergleichbar hoher Anteil, nämlich 60% der Knochenmetastasen-Patienten, erfolgreich ein vorwiegend häuslich durchzuführendes, sechsmonatiges Trainingsprogramm ab^{127,193}. Zusammenfassend lässt sich aus der vorliegenden Stichprobe folgern, dass Patienten nach Absolvierung eines OTT-Durchgangs größtenteils langfristig adhärenz bleiben und

die Bewegungstherapie trotz eines deutlichen Rückgangs der Teilnehmerzahl in rund einem Drittel der Fälle über ein halbes Jahr hinaus fortgesetzt wird. Für zukünftige Implementierungsmaßnahmen deuten diese Erkenntnisse in Verbindung mit der hohen Abbruchquote zwischen der Erst- und Zweittestung auf einen Verbesserungsbedarf hinsichtlich der Retention, insbesondere in den Anfangsphasen des Bewegungsprogramms, hin.

Die Diskrepanz zwischen der im Real-World-Setting beobachteten Trainingshäufigkeit und der aus den Richtlinien hervorgehenden Mindestfrequenz von zwei wöchentlichen Einheiten stellt eine zusätzliche Herausforderung in der langfristigen Umsetzung des OTT-Projekts dar, insbesondere da diese Vorgaben von keinem der untersuchten Teilnehmer erfüllt wurden und die Mehrheit weniger als ein Training pro Woche absolvierte^{82,149}. Obgleich in dieser Arbeit nicht explizit untersucht, sind in den bereits diskutierten implementierten Bewegungsprogrammen verschiedene Risikofaktoren für eine Non-Adhärenz identifiziert worden, darunter eine lange Anreise zum Therapiezentrum, eine niedrige Lebensqualität vor Programmbeginn, ein hoher Body-Mass-Index sowie vorangegangene skelettale Komplikationen^{253,254}. Die insgesamt gute Adhärenz der Stichprobe spricht somit zugunsten des OTT-Programms, da es sich in dieser initial erschöpften und funktionsbeeinträchtigten Patientengruppe nicht nur als durchführbar erwiesen hat, sondern auch langfristig in Anspruch genommen wurde. Nichtsdestotrotz kann die Kenntnis dieser Prädiktoren zukünftig dazu beitragen, Bewegungsprogramme wie dem der Onkologischen Trainings- und Bewegungstherapie dahingehend zu gestalten, dass die Teilnahmebereitschaft und Effektivität über diverse Patientengruppen hinweg zunehmen, während gleichzeitig Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren gezielt identifiziert und unterstützt werden können.

5.5 Stärken und Limitationen

Die vorliegende Arbeit kann dazu beitragen, eine bedeutende Forschungslücke im Bereich der bewegungstherapeutischen Versorgung von Patienten mit Knochenmetastasen zu schließen. Dabei liegt die Besonderheit dieser Untersuchung einerseits in der Auswahl einer Population mit einem weit fortgeschrittenen, potenziell komplikationsbehafteten und daher in Studien oft unterrepräsentierten Tumorstadium. Andererseits zeichnet sich die untersuchte Stichprobe sowohl durch die Vielzahl an repräsentierten Krebsarten als auch durch die Einbeziehung verschiedener Therapieformen und -phasen aus, sodass eine breite Anwendbarkeit der Ergebnisse gegeben ist. Zudem umfasst das OTT-Programm neben einem maßgeschneiderten Ausdauer- und Krafttraining erstmalig nebenwirkungsspezifische Module, wodurch es sich von früheren Interventionen bei Tumorpatienten unterscheidet. Die Auswertung von Real-World-Data bringt in diesem Kontext ebenso innovative Befunde hervor, da sie im Vergleich zu experimentell gewonnenen Daten eine erhöhte Relevanz für die Praxis aufweist. Gleichzeitig wird eine umfassende Analyse des Versorgungsmodells über die Trainingskomponente hinaus

als Gesamtkonstrukt ermöglicht, einschließlich dessen sozialen Elemente. Dies geschieht beispielsweise durch die zuvor dargelegte Kategorisierung der Studienteilnehmer, wobei konträr zu anderen Studien beide Gruppen am individualisierten Trainingsprogramm teilnahmen und lediglich in ihrer Trainingsfrequenz variierten. Dabei kann angenommen werden, dass die Kontrollgruppe aufgrund der weniger frequenten Teilnahme vorwiegend von den sekundären Effekten des Trainings wie der sozialen Unterstützung durch die anderen Probanden oder die Bewegungstherapeuten profitierte. Darüber hinaus gewährleistet die vorliegende Untersuchung einen ganzheitlichen Einblick in die Auswirkungen des Bewegungsprogramms, indem sowohl körperliche als auch psychische Endpunkte berücksichtigt werden. Abschließend ist hervorzuheben, dass das präsentierte Versorgungsmodell kein zu erprobendes Trainingskonzept darstellt, sondern bereits seit vielen Jahren erfolgreich lokal implementiert wurde und somit konkrete Umsetzungsvorschläge für die Bewegungstherapie in Deutschland liefert.

Trotz alledem sind einige Limitationen bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse zu beachten. Die begrenzte Größe der Stichprobe, obwohl vergleichbar mit einigen zuvor diskutierten Studien, ebenso wie der Interventionsgruppe stellt eine der Hauptlimitationen dieser Arbeit dar und könnte die Generalisierbarkeit der Befunde einschränken. Aufgrund dessen war es zudem nicht möglich, eine größere Anzahl an Vorhersagevariablen in die Regressionsanalyse zu integrieren, sodass keine Schlussfolgerungen bezüglich des Einflusses weiterer physischer und medizinischer Merkmale wie der Tumorerkrankung oder -therapie auf den Interventionserfolg gezogen werden können. Des Weiteren ist anzumerken, dass wenngleich diese Arbeit zu den ersten gehört, die eine derart breite Vielfalt an malignen Tumoren mit Knochenbeteiligung berücksichtigt, einige dieser Krebsarten in geringer Fallzahl oder solitär vertreten waren. Folglich bestand die Mehrheit der Stichprobe aus Patienten mit Mamma- oder Prostatakarzinomen, wodurch die Ergebnisse nur bedingt auf andere Tumorerkrankungen übertragbar sind. Zuletzt könnte der Einsatz nichtparametrischer Testverfahren wie dem Mann-Whitney-U-Test, der aufgrund mangelnder Normalverteilung der GPAQ-Daten erfolgte, ebenfalls als Einschränkung betrachtet werden. Dieses Prüfverfahren zeichnet sich im Vergleich zu parametrischen Methoden durch eine geringere Teststärke aus und ermöglicht weder eine multifaktorielle Analyse noch eine quantitative Bewertung des Einflusses einer Variable, was die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der Regressionsanalyse erschwert.

Hinsichtlich des gewählten Studiendesigns sind ebenfalls einige Limitationen wie das Fehlen einer Randomisierung zu nennen, wodurch die Ergebnisse zwar eine hohe Realitätsnähe aufweisen, jedoch eine potenzielle Konfundierung durch unberücksichtigte Einflussfaktoren nicht auszuschließen ist. Die Notwendigkeit einer Sporttauglichkeitsbescheinigung könnte außerdem zu einem Selektionsbias im Aufnahmeprozess geführt haben, da folglich vorwiegend Patienten in einem guten Allgemeinzustand aufgenommen worden sein könnten. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass die Studie primär Patienten mit einem vorbestehenden Interesse

an sportlichen Aktivitäten angesprochen haben könnte, wie bezüglich des hohen Anteils körperlich aktiver Probanden zu Studienbeginn angemerkt wurde. Weiterhin ist zu beachten, dass in dieser Arbeit ausschließlich die Trainingsfrequenz als Maß für die Teilnahme an der Intervention herangezogen wurde, während die Gesamtteilnahmezeit, die zwischen einigen Monaten und mehreren Jahren variierte, keine Berücksichtigung fand. Infolgedessen könnten Teilnehmer, die über einen längeren Zeitraum hinweg mit niedriger Frequenz trainierten und langfristige Veränderungen ihres Gesundheitszustands erfuhren, möglicherweise mit Patienten verglichen worden sein, die sich für eine verkürzte Dauer häufigeren Trainings unterzogen und kurzfristige Erfolge verzeichneten, was sich auf die Resultate der Intervention ausgewirkt haben könnte. Zudem beschränkte sich die Analyse auf Veränderungen zwischen dem ersten und letzten Training, wodurch keine Rückschlüsse auf Entwicklungen im Verlauf des Trainings oder über dessen Beendigung hinaus möglich sind.

In Bezug auf die Datenerhebung ist auf eine Inkonsistenz bei Erfassung des HADS-Fragebogens hinzuweisen, welche zu Beginn des Projekts ausschließlich in Form des Gesamtscores erfolgt ist, während die Dokumentierung der Subskalen zu einem späteren Zeitpunkt begonnen wurde. Dies hat zur Konsequenz, dass niedrigere Fallzahlen für die zuletzt hinzugefügten Variablen vorliegen und die Aussagekraft in diesem Zusammenhang reduziert ist. Die ausgewählten Fragebögen beruhen außerdem auf Selbsteinschätzung, sodass deren Ergebnisse durch die individuellen Umstände des Probanden beeinflusst werden und möglicherweise als begrenzt zuverlässig angesehen werden können. So basieren insbesondere die Messungen der Funktionsfähigkeit und der körperlichen Aktivität, die sich in der vorliegenden Stichprobe nicht signifikant beeinflussen ließen, in den meisten Vergleichsstudien auf objektivierbaren Verfahren wie Funktionstests oder ergometrischen Messungen. Durch Anwendung solcher Methoden hätten signifikante Veränderungen gegebenenfalls präziser erfasst und wiedergegeben werden können, während gleichzeitig eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen möglich gewesen wäre. Zuletzt weist die Summierung der einzelnen Funktions- und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zwar den Vorteil auf, dass eine globale Einschätzung der einzelnen Lebensqualitätsaspekte möglich ist, andererseits birgt sie den Nachteil, dass Veränderungen in den einzelnen Komponenten nicht erfasst werden. In diesem Zusammenhang hätte die Integration des zuvor erwähnten Zusatzmoduls für Knochenmetastasen möglicherweise eine differenziertere Darstellung des Wohlbefindens erlaubt.

5.6 Fazit

In dieser Arbeit war es Ziel, die unter realen Bedingungen eintretenden Effekte eines bewegungstherapeutischen Versorgungsmodells auf die physische und psychische Funktion in

einer speziellen Stichprobe von Patienten mit Knochenmetastasen zu erfassen, die sich nicht nur durch die Vielzahl an repräsentierten Krebsarten auszeichnete, sondern auch Probanden in unterschiedlichen Behandlungsphasen und unter diversen Therapieformen umfasste. Die aus Real-World-Data gewonnenen Erkenntnisse dieser Arbeit spiegeln die Teilerfolge eines langfristig implementierten sowie etwa 1.700 Teilnehmer zählenden Modellprojekts dar, das als eines der ersten seiner Art personalisierte und supervidierte onkologische Bewegungsprogramme in einem derart umfangreichen Ausmaß anbietet.

Die mit dieser Arbeit verfolgte Zielsetzung wurde weitgehend erreicht, da sich ausgehend von einer Stichprobe, die unter bedeutsamen Beeinträchtigungen durch Fatigue, Funktionsverluste sowie eine gesteigerte Symptomlast litt, infolge der mindestens einmal wöchentlichen Teilnahme am Bewegungsprogramm der Onkologischen Trainings- und Bewegungstherapie eine signifikante positive Wirkung auf diverse körperliche und psychische Funktionsparameter, mit Ausnahme der Fatigue und des Bewegungsverhaltens, gezeigt hat. Die Forschungsfrage, inwiefern ein bewegungstherapeutisches Versorgungsmodell Auswirkungen auf die physische und psychische Funktion von Patienten mit Knochenmetastasen hat, lässt sich nun dahingehend beantworten, dass es eine Reduktion depressiver Symptome, der psychischen Belastung durch Angst und Depression sowie der Gesamtsymptomlast bei gleichzeitiger Steigerung des allgemeinen Gesundheitszustands einschließlich der Lebensqualität bewirkt. In diesem Zusammenhang galt ein Alter von unter 60 Jahren als positiver Prädiktor für den Nutzen der Intervention, wohingegen für höhere Altersgruppen zusätzlicher Forschungsbedarf besteht. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass sich die mentale Fatigue in moderatem Maße invers zum wöchentlichen Aktivitätsniveau veränderte, wodurch eine potenzielle positive Wirkung von körperlicher Aktivität auf das Fatigue-Syndrom angedeutet wird. Angesichts der diesbezüglich festgestellten präinterventionellen Einschränkungen wird die Notwendigkeit flächendeckender und qualitätsgesicherter Versorgungskonzepte betont. Abschließend erwies sich die Intervention als sicher und durchführbar für die ausgewählte Patientengruppe, welche nach dem ersten erfolgreichen OTT-Durchgang eine mit anderen etablierten Trainingsprogrammen vergleichbare langfristige Adhärenz aufwies, wohingegen die in der Gesamtstichprobe dokumentierte hohe Abbruchquote nach Ersttestung auf einen Verbesserungsbedarf hindeutet.

Durch die vorliegende Untersuchung konnten die bereits bekannten positiven Effekte von körperlichem Training, insbesondere auf die psychische Verfassung und die Lebensqualität von Patienten mit Knochenmetastasen, bestätigt werden, während neue Erkenntnisse zur Gesamtsymptomlast jenseits der Schmerzsymptomatik gewonnen wurden. Während die meisten Trainingskonzepte nicht über die experimentelle Phase hinausgehen, hat sich die Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie zum Ziel gesetzt, ebendiese wissenschaftlich bewährten Trainingsmethoden und -empfehlungen in ein Real-World-Setting zu translatieren. Infolgedessen können die Wirksamkeit und Umsetzbarkeit unter realistischen Bedingungen beurteilt

sowie konkrete Vorschläge für zukünftige Implementierungsvorhaben präsentiert werden, die nicht nur auf umfangreicher Projekterfahrung, sondern auch auf einer meist langfristigen Begleitung der Teilnehmer basieren. Weitere Charakteristika der Onkologischen Trainings- und Bewegungstherapie umfassen ihren einzigartigen Personalisierungsansatz durch die Integration nebenwirkungsspezifischer Module ebenso wie die Gewährleistung einer kontinuierlichen Supervision bei gleichzeitig flexiblen Trainingszeiten.

Obwohl diese Arbeit eine vielversprechende Perspektive für die Behandlung fortgeschrittener Tumorkranker sowie für die flächendeckende Implementierung der Bewegungstherapie eröffnet, gilt es die vorliegenden Ergebnisse in größer angelegten Studien zu validieren und zu vertiefen, indem zum Beispiel weitere Prädiktoren für den Interventionserfolg untersucht werden, mit besonderem Fokus auf die Endpunkte Fatigue und Bewegungsverhalten, welche sich durch die vorliegende Intervention nicht beeinflussen ließen. Es ist darüber hinaus erforderlich, sich mit den einzelnen Trainingskomponenten, vor allem den nebenwirkungsspezifischen Inhalten, ebenso wie mit altersadaptierten Trainingsstrategien auseinanderzusetzen. Zukünftige Forschungsprojekte sollten zudem die Zwischentestungsergebnisse berücksichtigen, um eine Verlaufsbeurteilung zu erlauben und den optimalen Trainingsumfang quantifizieren zu können, insbesondere da es weiterhin an Evidenz über die genauen Dosis-Wirkungsbeziehungen mangelt. Zuletzt bedarf es Studien mit Langzeit-Follow-Up, um die langfristigen Auswirkungen sowohl auf die analysierten Endpunkte als auch im Hinblick auf das Auftreten skelettaler Komplikationen, die Krankheitsprogression und die Mortalität zu erfassen, gegebenenfalls unter Berücksichtigung einer Trainingsfortführung im häuslichen Umfeld.

5.7 Ausblick

Um qualitätsgesicherte und evidenzbasierte Bewegungsprogramme nach S3-Leitlinie zukünftig in sämtliche onkologische Versorgungseinrichtungen integrieren zu können, gilt es zahlreiche Herausforderungen zu bewältigen, beginnend mit dem Mangel an qualifizierten Fachkräften, der sich angesichts der steigenden Nachfrage nach bewegungstherapeutischen Programmen ergibt. Dies erfordert wiederum die Aufklärung über Karrieremöglichkeiten im Bereich der Bewegungstherapie, die Förderung von Aus- und Weiterbildungsinstitutionen, unter anderem in finanzieller Form, sowie die Schaffung attraktiver Arbeitsbedingungen. Um eine einheitliche Qualität der Versorgung sicherzustellen, bedarf es außerdem klarer Qualitätsstandards, wozu die Zertifizierung von Sport-, Physiotherapeuten sowie Ärzten zählt, wie sie seit dem Jahr 2015 in der OTT-Akademie stattfindet. Ein effektives Qualitätsmanagement beinhaltet zudem die Überwachung von Behandlungsverläufen und -ergebnissen ebenso wie den stetigen Angleich des angebotenen Bewegungsprogramms sowohl an die Bedürfnisse des Patienten als auch an die aktuell verfügbare Evidenz. Vor dem Hintergrund, dass Krebspatienten im Verlauf ihrer Erkrankung an diverse Institutionen gebunden sind, kann eine derart umfassende Betreuung

nur durch eine enge Zusammenarbeit der Versorgungseinrichtungen, darunter Akut-, Rehabilitationskliniken und Praxen, ebenso wie der Fachdisziplinen innerhalb der Institutionen gewährleistet werden. Dies verlangt die Schaffung sektorenübergreifender Netzwerke sowie gemeinsamer Kommunikationskanäle, über die ein regelmäßiger Austausch stattfindet. In diesem Kontext gilt es auch, geteilte Zielsetzungen und standardisierte Behandlungsprotokolle zu etablieren, beispielsweise in Form von bewegungstherapeutischen Leitlinien, sowie den Therapieverlauf in einer für alle Beteiligten zugänglichen Form zu dokumentieren, etwa durch den Einsatz der elektronischen Patientenakte.

Eine weitere Barriere für die erfolgreiche Implementierung der Bewegungstherapie stellt ihre Finanzierung dar, welche derzeit mit diversen Krankenkassen verhandelt wird und in einigen Fällen bereits sichergestellt werden konnte. Am Beispiel der OTT wird die Kooperation mit den Krankenkassen durch die Erteilung der OTT-Therapeuten-Lizenz im Rahmen der OTT-Akademie ermöglicht, jedoch bedarf es für die weitreichende Zugänglichkeit zu bewegungstherapeutischen Versorgungsangeboten einer einheitlichen Anerkennung und umfassenden Kostenerstattung durch die entsprechenden Leistungsträger. Um eine breite Zugänglichkeit zu gewährleisten, muss außerdem die Distanz zu den Therapiezentren durch Bereitstellung flächendeckender Angebote minimiert werden. In diesem Zusammenhang kann auch die Integration der Telemedizin eine Lösung bieten, jedoch ist ihr Einsatz im Bereich der Bewegungsmedizin begrenzt und zukünftig tiefgehender zu untersuchen.

Schließlich ist auf die unzureichende Aufklärung über das Thema der Bewegungstherapie hinzuweisen, sodass diese sowohl von Patienten- als auch von ärztlicher Seite oft spät oder gar nicht in Betracht gezogen wird. Demzufolge liegen die zu behandelnden Beschwerden möglicherweise bereits in ausgeprägter Form vor, wodurch die Therapie erschwert wird, wie das Beispiel der tumorassoziierten Fatigue verdeutlicht. Gleichzeitig entgeht den Patienten die Möglichkeit, von den präventiven Effekten des Trainings zu profitieren. Um diese Problematik von ärztlicher Seite angehen zu können, ist eine frühzeitige Integration bewegungstherapeutischer Inhalte in die Berufsausbildung erforderlich, beispielsweise durch entsprechende Module im Medizinstudium, während es auf Patientenseite umfangreicher Aufklärungs- und Öffentlichkeitsarbeit bedarf, um auf das Thema der Bewegungstherapie aufmerksam zu machen. Hierbei besteht das Ziel nicht nur darin, Patienten für das Bewegungsprogramm zu gewinnen, sondern diese auch zu einem regelmäßigen Training zu bewegen, das nachhaltig positive Resultate generieren kann. Dass diesbezüglich Verbesserungsbedarf besteht, wird am Beispiel der vorliegenden Stichprobe deutlich, in der die Mehrzahl weniger als einmal wöchentlich am Training teilnahm. Dementsprechend wurden aus der Gesamtstichprobe mit 541 Teilnehmern lediglich 204 Patienten der Interventionsgruppe zugeordnet, obwohl bereits eine niedrige Trainingsfrequenz zur Kategorisierung der Teilnehmer ausgewählt wurde. Dies erfordert, wie bereits erwähnt, eine Auseinandersetzung mit den Faktoren, die einer regelmäßigen Teilnahme

entgegenwirken, sowie eine dahingehende Verbesserung des Programms. Dabei könnte die verstärkte Integration psychologischer Betreuung, wie bereits im OTT-Konzept vorgesehen, motivationsbedingte Hindernisse beseitigen, während durch physiotherapeutische Mitarbeit die Überwindung von Bewegungseinschränkungen unterstützt würde. Darüber hinaus könnte eine Kombination aus supervidierten und heimbasierten Trainingseinheiten die Umsetzbarkeit des Programms unter Alltagsbedingungen verbessern sowie die Trainingshäufigkeit steigern. Unter dieser Perspektive stellt die Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie nicht nur ein beispielhaftes, sondern auch ein nachweislich wirksames Konzept für die strukturierte bewegungstherapeutische Versorgung onkologischer Patienten dar. Allerdings beschränkt sich das Forschungsvorhaben der OTT nicht nur auf Patienten mit Knochenmetastasen, sondern wird durch die gegenwärtig laufende Analyse der Gesamtstichprobe eine breitere Perspektive einnehmen. Diese Untersuchung wird maßgeblich dazu beitragen, die Generalisierbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf die Gesamtheit onkologischer Patienten beurteilen zu können. Angesichts der zunehmenden Bedeutung der onkologischen Sport- und Bewegungstherapie, wie durch ihre Integration in die S3-Leitlinien deutlich wird, ebenso wie dem erwarteten Anstieg der Krebsinzidenzen müssen frühzeitig geeignete Rahmenbedingungen für eine flächendeckende bewegungstherapeutische Versorgung von Krebspatienten geschaffen werden. Zur Verwirklichung dieses Ziels bedarf es neben dem exemplarisch vorgestellten Versorgungskonzept auch qualifizierten Fachpersonals, sektorenübergreifender Kooperationen, einheitlicher Fortbildungsmöglichkeiten, einer umfassenden Kostenübernahme durch die Krankenkassen sowie bundesweit zugänglichen Bewegungstherapieangeboten.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Erdmann F, Spix C, Katalinic A, *et al.* Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut, 2021 <https://edoc.rki.de/handle/176904/9042> (Zuletzt abgerufen am 18.03.2023).
- 2 Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clin Cancer Res* 2006; **12**: 6243s–9s.
- 3 van der Linden YM, Dijkstra SPDS, Vonk EJA, Marijnen CAM, Leer JWH. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column. *Cancer* 2005; **103**: 320–8.
- 4 Jansen L, Castro FA, Gondos A, *et al.* Recent cancer survival in Germany: An analysis of common and less common cancers. *International Journal of Cancer* 2015; **136**: 2649–58.
- 5 Bandini M, Pompe RS, Marchioni M, *et al.* Improved cancer-specific free survival and overall free survival in contemporary metastatic prostate cancer patients: a population-based study. *Int Urol Nephrol* 2018; **50**: 71–8.
- 6 Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2005; **56**: 365–78.
- 7 Ahn SG, Lee HM, Cho SH, *et al.* Prognostic Factors for Patients with Bone-Only Metastasis in Breast Cancer. *Yonsei Med J* 2013; **54**: 1168–77.
- 8 Aaronson NK, Mattioli V, Minton O, *et al.* Beyond treatment – Psychosocial and behavioural issues in cancer survivorship research and practice. *European Journal of Cancer Supplements* 2014; **12**: 54–64.
- 9 Felice FD, Piccioli A, Musio D, Tombolini V. The role of radiation therapy in bone metastases management. *Oncotarget* 2017; **8**: 25691–9.
- 10 Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Fatigue in Women Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Characteristics, Course, and Correlates. *Journal of Pain and Symptom Management* 1999; **18**: 233–42.
- 11 Daugherty M, Chelluri R, Bratslavsky G, Byler T. Are we underestimating the rates of incontinence after prostate cancer treatment? Results from NHANES. *Int Urol Nephrol* 2017; **49**: 1715–21.
- 12 Zou L, Liu F, Shen P, *et al.* The incidence and risk factors of related lymphedema for breast cancer survivors post-operation: a 2-year follow-up prospective cohort study. *Breast Cancer* 2018; **25**: 309–14.
- 13 Soveri LM, Lamminmäki A, Hänninen UA, Karhunen M, Bono P, Osterlund P. Long-term neuropathy and quality of life in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin containing adjuvant chemotherapy. *Acta Oncologica* 2019; **58**: 398–406.
- 14 Dijkshoorn ABC, van Stralen HE, Sloots M, Schagen SB, Visser-Meily JMA, Schepers VPM. Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: A systematic review of longitudinal studies. *Psychooncology* 2021; **30**: 635–48.
- 15 Garreau JR, DeLaMelena T, Walts D, Karamlou K, Johnson N. Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen: the patients' perspective. *The American Journal of Surgery* 2006; **192**: 496–8.

- 16 van der Vliet QMJ, Paulino Pereira NR, Janssen SJ, *et al.* What Factors are Associated With Quality Of Life, Pain Interference, Anxiety, and Depression in Patients With Metastatic Bone Disease? *Clin Orthop Relat Res* 2017; **475**: 498–507.
- 17 Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, *et al.* The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005; **16**: 579–84.
- 18 Cramarossa G, Chow E, Zhang L, *et al.* Predictive factors for overall quality of life in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2013; **21**: 1709–16.
- 19 Hayes SC, Newton RU, Spence RR, Galvão DA. The Exercise and Sports Science Australia position statement: Exercise medicine in cancer management. *Journal of Science and Medicine in Sport* 2019; **22**: 1175–99.
- 20 Weller S, Hart NH, Bolam KA, *et al.* Exercise for individuals with bone metastases: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2021; **166**: 103433.
- 21 Schmitz KH, Holtzman J, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Kane R. Controlled Physical Activity Trials in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**: 1588–95.
- 22 Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Cardiovascular and metabolic complications during androgen deprivation: exercise as a potential countermeasure. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2009; **12**: 233–40.
- 23 Rief H, Omlor G, Akbar M, *et al.* Feasibility of isometric spinal muscle training in patients with bone metastases under radiation therapy - first results of a randomized pilot trial. *BMC Cancer* 2014; **14**: 67.
- 24 Nakamoto Y, Osman M, Wahl RL. Prevalence and Patterns of Bone Metastases Detected with Positron Emission Tomography Using F-18 FDG. *Clinical Nuclear Medicine* 2003; **28**: 302.
- 25 Roodman GD. Mechanisms of Bone Metastasis. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1655–64.
- 26 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet* 1889; **133**: 571–3.
- 27 Sceneay J, Smyth MJ, Möller A. The pre-metastatic niche: finding common ground. *Cancer Metastasis Rev* 2013; **32**: 449–64.
- 28 Erler JT, Bennewith KL, Cox TR, *et al.* Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the pre-metastatic niche. *Cancer Cell* 2009; **15**: 35–44.
- 29 Meng F, Wu G. The rejuvenated scenario of epithelial–mesenchymal transition (EMT) and cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2012; **31**: 455–67.
- 30 Müller A, Homey B, Soto H, *et al.* Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; **410**: 50–6.
- 31 Kan C, Vargas G, Pape FL, Clézardin P. Cancer Cell Colonisation in the Bone Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences* 2016; **17**: 1674.

- 32 Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; **2**: 584–93.
- 33 D'Oronzo S, Brown J, Coleman R. The value of biomarkers in bone metastasis. *European Journal of Cancer Care* 2017; **26**: e12725.
- 34 Macedo F, Ladeira K, Pinho F, *et al*. Bone Metastases: An Overview. *Oncol Rev* 2017; **11**: 321.
- 35 Lin SC, Lee YC, Yu G, *et al*. Endothelial-to-Osteoblast Conversion Generates Osteoblastic Metastasis of Prostate Cancer. *Developmental Cell* 2017; **41**: 467-480.e3.
- 36 Chiao JW, Moonga BS, Yang YM, *et al*. Endothelin-1 from prostate cancer cells is enhanced by bone contact which blocks osteoclastic bone resorption. *Br J Cancer* 2000; **83**: 360–5.
- 37 Cramer SD, Chen Z, Peehl DM. Prostate Specific Antigen Cleaves Parathyroid Hormone-Related Protein in the PTH-like Domain: Inactivation of PTHrP-Stimulated cAMP Accumulation in Mouse Osteoblasts. *The Journal of Urology* 1996; **156**: 526–31.
- 38 Heindel W, Gübitz R, Vieth V, Weckesser M, Schober O, Schäfers M. The Diagnostic Imaging of Bone Metastases. *Dtsch Arztebl Int* 2014; **111**: 741–7.
- 39 Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Annals of Oncology* 2014; **25**: iii124–37.
- 40 Coleman R, Costa L, Saad F, *et al*. Consensus on the utility of bone markers in the malignant bone disease setting. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011; **80**: 411–32.
- 41 Maisano R, Pergolizzi S, Cascinu S. Novel therapeutic approaches to cancer patients with bone metastasis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2001; **40**: 239–50.
- 42 Agarawal JP, Swangsilpa T, van der Linden Y, Rades D, Jeremic B, Hoskin PJ. The Role of External Beam Radiotherapy in the Management of Bone Metastases. *Clinical Oncology* 2006; **18**: 747–60.
- 43 Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the Systematic Review of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases. *Clinical Oncology* 2012; **24**: 112–24.
- 44 Saito T, Yamaguchi K, Toya R, Oya N. Single- Versus Multiple-Fraction Radiation Therapy for Painful Bone Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis of Nonrandomized Studies. *Advances in Radiation Oncology* 2019; **4**: 706–15.
- 45 Tsukamoto S, Kido A, Tanaka Y, *et al*. Current Overview of Treatment for Metastatic Bone Disease. *Curr Oncol* 2021; **28**: 3347–72.
- 46 Fourney DR, Schomer DF, Nader R, *et al*. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *Journal of Neurosurgery: Spine* 2003; **98**: 21–30.
- 47 Thacker PG, Callstrom MR, Curry TB, *et al*. Palliation of Painful Metastatic Disease Involving Bone With Imaging-Guided Treatment: Comparison of Patients' Immediate Response to Radiofrequency Ablation and Cryoablation. *American Journal of Roentgenology* 2011; **197**: 510–5.

- 48 Zhou YF. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. *World J Clin Oncol* 2011; **2**: 8–27.
- 49 Facchini G, Di Tullio P, Battaglia M, *et al.* Palliative embolization for metastases of the spine. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2016; **26**: 247–52.
- 50 Giardino R, Fini M, Bonazzi V, Cadossi R, Nicolini A, Carpi A. Electrochemotherapy a novel approach to the treatment of metastatic nodules on the skin and subcutaneous tissues. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2006; **60**: 458–62.
- 51 Gennari A, André F, Barrios CH, *et al.* ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Annals of Oncology* 2021; **32**: 1475–95.
- 52 Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2013**: CD008792.
- 53 Parker C, Castro E, Fizazi K, *et al.* Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2020; **31**: 1119–34.
- 54 Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, *et al.* Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* 2021; **32**: 839–53.
- 55 Planchard D, Popat S, Kerr K, *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2018; **29**: iv192–237.
- 56 Escudier B, Porta C, Schmidinger M, *et al.* Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up††Approved by the ESMO Guidelines Committee: September 2008, last update January 2019. This publication supersedes the previously published version—*Ann Oncol* 2016; **27** (Suppl 5): v58–v68. *Annals of Oncology* 2019; **30**: 706–20.
- 57 Smith CEP, Prasad V. Targeted Cancer Therapies. *afp* 2021; **103**: 155–63.
- 58 Miglietta F, Bottosso M, Griguolo G, Dieci MV, Guarneri V. Major advancements in metastatic breast cancer treatment: when expanding options means prolonging survival. *ESMO Open* 2022; **7**: 100409.
- 59 Finn RS, Martin M, Rugo HS, *et al.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1925–36.
- 60 Geenen JJJ, Linn SC, Beijnen JH, Schellens JHM. PARP Inhibitors in the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Pharmacokinet* 2018; **57**: 427–37.
- 61 Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, *et al.* The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU International* 2008; **102**: 1531–8.
- 62 Sekhoacha M, Riet K, Motloug P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules* 2022; **27**: 5730.

- 63 Matutino A, Joy AA, Brezden-Masley C, Chia S, Verma S. Hormone receptor–positive, HER2-negative metastatic breast cancer: redrawing the lines. *Curr Oncol* 2018; **25**: S131–41.
- 64 Wong RK, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2002**: CD002068.
- 65 Wong M, Pavlakis N. Optimal management of bone metastases in breast cancer patients. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2011; **3**: 35–60.
- 66 Coleman R. Bone-Targeted Agents and Metastasis Prevention. *Cancers (Basel)* 2022; **14**: 3640.
- 67 Dedes PG, Gialeli Ch, Tsonis AI, *et al*. Expression of matrix macromolecules and functional properties of breast cancer cells are modulated by the bisphosphonate zoledronic acid. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 2012; **1820**: 1926–39.
- 68 Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011; **48**: 677–92.
- 69 Yee AJ, Raje NS. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. *Clin Interv Aging* 2012; **7**: 331–8.
- 70 Jiang L, Cui X, Ma H, Tang X. Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 2021; **16**: 400.
- 71 Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. *Am J Cancer Res* 2021; **11**: 1121–31.
- 72 The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; **41**: 1403–9.
- 73 Ravens-Sieberer U, Klasen F, Bichmann H, Otto C, Quitmann J, Bullinger M. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen. *Gesundheitswesen* 2013; **75**: 667–78.
- 74 Browall M, Ahlberg K, Karlsson P, Danielson E, Persson LO, Gaston-Johansson F. Health-related quality of life during adjuvant treatment for breast cancer among postmenopausal women. *European Journal of Oncology Nursing* 2008; **12**: 180–9.
- 75 Williams K, Jackson SE, Beeken RJ, Steptoe A, Wardle J. The impact of a cancer diagnosis on health and well-being: a prospective, population-based study. *Psychooncology* 2016; **25**: 626–32.
- 76 Koch L, Jansen L, Herrmann A, *et al*. Quality of life in long-term breast cancer survivors – a 10-year longitudinal population-based study. *Acta Oncologica* 2013; **52**: 1119–28.
- 77 Shinoda Y, Sawada R, Yoshikawa F, *et al*. Factors related to the quality of life in patients with bone metastases. *Clin Exp Metastasis* 2019; **36**: 441–8.
- 78 Raijmakers NJH, Zijlstra M, van Roij J, Husson O, Oerlemans S, van de Poll-Franse LV. Health-related quality of life among cancer patients in their last year of life: results from the PROFILES registry. *Support Care Cancer* 2018; **26**: 3397–404.

- 79 Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, Hölzel D. Predictors of quality of life of breast cancer patients. *Acta Oncol* 2003; **42**: 710–8.
- 80 Blair CK, Robien K, Inoue-Choi M, Rahn W, Lazovich D. Physical inactivity and risk of poor quality of life among elderly cancer survivors compared to women without cancer: The Iowa Women's Health Study. *J Cancer Surviv* 2016; **10**: 103–12.
- 81 Lam K, Chow E, Zhang L, *et al.* Determinants of quality of life in advanced cancer patients with bone metastases undergoing palliative radiation treatment. *Support Care Cancer* 2013; **21**: 3021–30.
- 82 Hayes SC, Spence RR, Galvão DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: Optimising cancer outcomes through exercise. *Journal of Science and Medicine in Sport* 2009; **12**: 428–34.
- 83 Maisey NR, Norman A, Watson M, Allen MJ, Hill ME, Cunningham D. Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2002; **38**: 1351–7.
- 84 Thompson CA, Yost KJ, Maurer MJ, *et al.* Quality of Life at Diagnosis Predicts Overall Survival in Patients with Aggressive Lymphoma. *Hematol Oncol* 2018; **36**: 749–56.
- 85 Singer S, Das-Munshi J, Brähler E. Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care—a meta-analysis. *Annals of Oncology* 2010; **21**: 925–30.
- 86 Vehling S, Mehnert-Theuerkauf A, Philipp R, *et al.* Prevalence of mental disorders in patients with cancer compared to matched controls – secondary analysis of two nationally representative surveys. *Acta Oncologica* 2022; **61**: 7–13.
- 87 Carayol M, Bernard P, Boiché J, *et al.* Psychological effect of exercise in women with breast cancer receiving adjuvant therapy: what is the optimal dose needed? *Ann Oncol* 2013; **24**: 291–300.
- 88 Nakash O, Levav I, Aguilar-Gaxiola S, *et al.* Comorbidity of common mental disorders with cancer and their treatment gap: findings from the World Mental Health Surveys. *Psycho-Oncology* 2014; **23**: 40–51.
- 89 Hinz A, Krauss O, Hauss JP, *et al.* Anxiety and depression in cancer patients compared with the general population. *European Journal of Cancer Care* 2010; **19**: 522–9.
- 90 Riedl D, Schuessler G. Prevalence of Depression and Cancer - A systematic review. *Z Psychosom Med Psychother* 2022; **68**: 74–86.
- 91 Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, *et al.* Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet Oncology* 2011; **12**: 160–74.
- 92 Jacob L, Bleicher L, Kostev K, Kalder M. Prevalence of depression, anxiety and their risk factors in German women with breast cancer in general and gynecological practices. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; **142**: 447–52.
- 93 Lundh Hagelin C, Wengström Y, Fürst CJ. Patterns of fatigue related to advanced disease and radiotherapy in patients with cancer—a comparative cross-sectional study of fatigue intensity and characteristics. *Support Care Cancer* 2009; **17**: 519–26.

- 94 Hemmington A, Huang D, Coomarasamy C, Young MJ, Consedine NS, Reynolds LM. When mental illness and cancer collide: An investigation of the predictors of outcomes for cancer patients with a history of mental health problems. *Psycho-Oncology* 2020; **29**: 525–31.
- 95 Mausbach BT, Schwab RB, Irwin SA. Depression as a predictor of adherence to adjuvant endocrine therapy (AET) in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; **152**: 239–46.
- 96 Fingeret MC, Teo I, Epner DE. Managing body image difficulties of adult cancer patients: Lessons from available research. *Cancer* 2014; **120**: 633–41.
- 97 Brederecke J, Heise A, Zimmermann T. Body image in patients with different types of cancer. *PLoS One* 2021; **16**: e0260602.
- 98 Ettridge KA, Bowden JA, Chambers SK, *et al.* “Prostate cancer is far more hidden...”: Perceptions of stigma, social isolation and help-seeking among men with prostate cancer. *European Journal of Cancer Care* 2018; **27**: e12790.
- 99 Tan JY, Molassiotis A, Lloyd-Williams M, Yorke J. Burden, emotional distress and quality of life among informal caregivers of lung cancer patients: An exploratory study. *European Journal of Cancer Care* 2018; **27**: e12691.
- 100 Caljouw MA, Cools HJ, Gussekloo J. Natural course of care dependency in residents of long-term care facilities: prospective follow-up study. *BMC Geriatr* 2014; **14**: 67.
- 101 Neo J, Fettes L, Gao W, Higginson IJ, Maddocks M. Disability in activities of daily living among adults with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* 2017; **61**: 94–106.
- 102 Greidanus MA, de Boer AGEM, de Rijk AE, *et al.* Perceived employer-related barriers and facilitators for work participation of cancer survivors: A systematic review of employers’ and survivors’ perspectives. *Psycho-Oncology* 2018; **27**: 725–33.
- 103 Janßen A, Schneider S, Stäudle J, Walther J. Probleme der beruflichen (Re-)Integration von Krebserkrankten. *Onkologie (Berl)* 2021; **27**: 802–8.
- 104 Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; **80**: 1588–94.
- 105 Saad F, Gleason DM, Murray R, *et al.* Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2004; **96**: 879–82.
- 106 Jacobson D, Cadieux B, Higano CS, *et al.* Risk factors associated with skeletal-related events following discontinuation of denosumab treatment among patients with bone metastases from solid tumors: A real-world machine learning approach. *Journal of Bone Oncology* 2022; **34**: 100423.
- 107 Brown JE, Cook RJ, Major P, *et al.* Bone Turnover Markers as Predictors of Skeletal Complications in Prostate Cancer, Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2005; **97**: 59–69.
- 108 Vehmanen LK, Elomaa I, Blomqvist CP, Saarto T. The effect of ovarian dysfunction on bone mineral density in breast cancer patients 10 years after adjuvant chemotherapy. *Acta Oncologica* 2014; **53**: 75–9.

- 109 Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, *et al.* Effect of Letrozole Versus Placebo on Bone Mineral Density in Women With Primary Breast Cancer Completing 5 or More Years of Adjuvant Tamoxifen: A Companion Study to NCIC CTG MA.17. *JCO* 2006; **24**: 3629–35.
- 110 Kim TJ, Koo KC. Pathophysiology of Bone Loss in Patients with Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy and Lifestyle Modifications for the Management of Bone Health: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)* 2020; **12**: 1529.
- 111 Smith GL, Xu Y, Buchholz TA, *et al.* Association Between Treatment With Brachytherapy vs Whole-Breast Irradiation and Subsequent Mastectomy, Complications, and Survival Among Older Women With Invasive Breast Cancer. *JAMA* 2012; **307**: 1827–37.
- 112 Armamento-Villareal R, Napoli N, Diemer K, *et al.* Bone Turnover in Bone Biopsies of Patients with Low-Energy Cortical Fractures Receiving Bisphosphonates: A Case Series. *Calcif Tissue Int* 2009; **85**: 37–44.
- 113 Janjan NA, Payne R, Gillis T, *et al.* Presenting Symptoms in Patients Referred to a Multidisciplinary Clinic for Bone Metastases. *Journal of Pain and Symptom Management* 1998; **16**: 171–8.
- 114 Mitera G, Zeiadin N, Kirou-Mauro A, *et al.* Retrospective Assessment of Cancer Pain Management in an Outpatient Palliative Radiotherapy Clinic Using the Pain Management Index. *Journal of Pain and Symptom Management* 2010; **39**: 259–67.
- 115 Kirou-Mauro AM, Hird A, Wong J, *et al.* Has Pain Management in Cancer Patients with Bone Metastases Improved? A Seven-Year Review at An Outpatient Palliative Radiotherapy Clinic. *Journal of Pain and Symptom Management* 2009; **37**: 77–84.
- 116 Schmidbauer G, Ecke H. Diagnostik und Therapie metastasenbedingter pathologischer Frakturen. *Unfallchirurgie* 1992; **18**: 203–12.
- 117 Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2007; **110**: 1860–7.
- 118 Kohno N, Aogi K, Minami H, *et al.* Zoledronic Acid Significantly Reduces Skeletal Complications Compared With Placebo in Japanese Women With Bone Metastases From Breast Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *JCO* 2005; **23**: 3314–21.
- 119 Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, *et al.* Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors. *Cancer* 2004; **100**: 2613–21.
- 120 Saad F, Gleason DM, Murray R, *et al.* A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2002; **94**: 1458–68.
- 121 Walker MS, Miller PJE, Namjoshi M, Houts AC, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Relationship between incidence of fracture and health-related quality-of-life in metastatic breast cancer patients with bone metastases. *Journal of Medical Economics* 2013; **16**: 179–89.
- 122 Scheid V, Buzdar AU, Smith TL, Hortobagyi GN. Clinical course of breast cancer patients with osseous metastasis treated with combination chemotherapy. *Cancer* 1986; **58**: 2589–93.

- 123 Behnke NK, Baker DK, Xu S, Niemeier TE, Watson SL, Ponce BA. Risk factors for same-admission mortality after pathologic fracture secondary to metastatic cancer. *Support Care Cancer* 2017; **25**: 513–21.
- 124 Félix J, Andreozzi V, Soares M, *et al.* Hospital Resource Utilization and Treatment Cost of Skeletal-Related Events in Patients with Metastatic Breast or Prostate Cancer: Estimation for the Portuguese National Health System. *Value in Health* 2011; **14**: 499–505.
- 125 Colzani E, Clements M, Johansson ALV, *et al.* Risk of hospitalisation and death due to bone fractures after breast cancer: a registry-based cohort study. *Br J Cancer* 2016; **115**: 1400–7.
- 126 Grill V, Martin TJ. Hypercalcemia of Malignancy. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; **1**: 253–63.
- 127 Rief H, Akbar M, Keller M, *et al.* Quality of life and fatigue of patients with spinal bone metastases under combined treatment with resistance training and radiation therapy- a randomized pilot trial. *Radiation Oncology* 2014; **9**: 151.
- 128 Bowles EJA, Wellman R, Feigelson HS, *et al.* Risk of Heart Failure in Breast Cancer Patients After Anthracycline and Trastuzumab Treatment: A Retrospective Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2012; **104**: 1293–305.
- 129 Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 2004; **100**: 2292–9.
- 130 Zhao R, Liu H, Gao J. Side Effects of Endocrine Therapy Are Associated With Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients Accepting Endocrine Therapy: A Cross-Sectional Study in China. *Front Psychol* 2022; **13**: 905459.
- 131 Ginzac A, Thivat É, Mouret-Reynier MA, *et al.* Weight Evolution During Endocrine Therapy for Breast Cancer in Postmenopausal Patients: Effect of Initial Fat Mass Percentage and Previous Adjuvant Treatments. *Clinical Breast Cancer* 2018; **18**: e1093–102.
- 132 Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, *et al.* Changes in Body Composition during Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; **87**: 599–603.
- 133 Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, *et al.* Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; **13**: 1012–39.
- 134 Zeng L, Koo K, Zhang L, *et al.* Fatigue in advanced cancer patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic as screened by the Edmonton Symptom Assessment System. *Support Care Cancer* 2012; **20**: 1037–42.
- 135 Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 1993; **68**: 220–4.
- 136 Hinz A, Weis J, Brähler E, Härter M, Geue K, Ernst J. Fatigue in cancer patients: comparison with the general population and prognostic factors. *Support Care Cancer* 2020; **28**: 4517–26.
- 137 Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Annals of Oncology* 2000; **11**: 561–8.

- 138 Weis J. Cancer-related fatigue: Prevalence, assessment and treatment strategies. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 2011; **11**: 441–6.
- 139 Curt GA, Breitbart W, Cella D, *et al.* Impact of Cancer-Related Fatigue on the Lives of Patients: New Findings From the Fatigue Coalition. *The Oncologist* 2000; **5**: 353–60.
- 140 Stone P, Hardy J, Huddart R, A'Hern R, Richards M. Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy. *European Journal of Cancer* 2000; **36**: 1134–41.
- 141 Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, *et al.* Fatigue in long-term breast carcinoma survivors. *Cancer* 2006; **106**: 751–8.
- 142 Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, Traina S, Wade S, Cella D. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support Care Cancer* 2008; **16**: 791–801.
- 143 Huang X, Zhang Q, Kang X, Song Y, Zhao W. Factors associated with cancer-related fatigue in breast cancer patients undergoing endocrine therapy in an urban setting: a cross-sectional study. *BMC Cancer* 2010; **10**: 453.
- 144 Ghatalia P, Je Y, Nguyen PL, Trinh QD, Choueiri TK, Sonpavde G. Fatigue with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and mammalian target of rapamycin inhibitors in patients with renal cell carcinoma (RCC) and other malignancies: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015; **95**: 251–63.
- 145 Santoni M, Conti A, Buti S, *et al.* Risk of fatigue in cancer patients treated with anti programmed cell death-1/anti programmed cell death ligand-1 agents: a systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy* 2018; **10**: 1303–13.
- 146 Mao H, Bao T, Shen X, *et al.* Prevalence and Risk Factors for Fatigue Among Breast Cancer Survivors on Aromatase Inhibitors. *Eur J Cancer* 2018; **101**: 47–54.
- 147 Wang XS, Zhao F, Fisch MJ, *et al.* Prevalence and characteristics of moderate to severe fatigue: A multicenter study in cancer patients and survivors. *Cancer* 2014; **120**: 425–32.
- 148 Gupta A, Hussain SM, Nayyar HK, Sonthwal N, Manaktala R, Chaturvedi H. Perception, magnitude, and implications of cancer-related fatigue in breast cancer survivors: Study from a developing country. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2021; **17**: 998.
- 149 Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, *et al.* Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2019; **51**: 2375–90.
- 150 Hart NH, Galvão DA, Newton RU. Exercise medicine for advanced prostate cancer. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2017; **11**: 247.
- 151 Wiskemann J, Baumann F. S3-Leitlinie Bewegungstherapie bei onkologischen Erkrankungen nimmt erste Hürde. *Forum* 2020; **35**: 379–80.
- 152 Coletta AM, Marquez G, Thomas P, *et al.* Clinical factors associated with adherence to aerobic and resistance physical activity guidelines among cancer prevention patients and survivors. *PLoS One* 2019; **14**: e0220814.

- 153 Basen-Engquist K, Scruggs S, Jhingran A, *et al.* Physical Activity and Obesity in Endometrial Cancer Survivors: Associations with Pain, Fatigue, and Physical Functioning. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **200**: 288.e1-288.e8.
- 154 Gjerset GM, Fosså SD, Courneya KS, Skovlund E, Thorsen L. Exercise behavior in cancer survivors and associated factors. *J Cancer Surviv* 2011; **5**: 35–43.
- 155 Stevinson C, Lydon A, Amir Z. Adherence to physical activity guidelines among cancer support group participants. *European Journal of Cancer Care* 2014; **23**: 199–205.
- 156 Zopf EM, Newton RU, Taaffe DR, *et al.* Associations between aerobic exercise levels and physical and mental health outcomes in men with bone metastatic prostate cancer: a cross-sectional investigation. *European Journal of Cancer Care* 2017; **26**: e12575.
- 157 Niels T, Schürhörster A, Wirtz P, Elter T, Baumann FT. Die Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie (OTT). *B&G Bewegungstherapie und Gesundheitssport* 2018; **34**: 50–4.
- 158 Baumann FT, Hallek M, Meyer J, Galvão DA, Bloch W, Elter T. Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie (OTT). *Dtsch Med Wochenschr* 2015; **140**: 1457–61.
- 159 Sweegers MG, Altenburg TM, Chinapaw MJ, *et al.* Which exercise prescriptions improve quality of life and physical function in patients with cancer during and following treatment? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2018; **52**: 505–13.
- 160 Montaña-Rojas LS, Romero-Pérez EM, Medina-Pérez C, Reguera-García MM, de Paz JA. Resistance Training in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review of Exercise Programs. *Int J Environ Res Public Health* 2020; **17**: 6511.
- 161 Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, *et al.* Randomized Controlled Trial of Resistance or Aerobic Exercise in Men Receiving Radiation Therapy for Prostate Cancer. *JCO* 2009; **27**: 344–51.
- 162 Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, *et al.* Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 1653–9.
- 163 Jensen W, Baumann FT, Stein A, *et al.* Exercise training in patients with advanced gastrointestinal cancer undergoing palliative chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer* 2014; **22**: 1797–806.
- 164 Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, *et al.* Weight Lifting in Women with Breast-Cancer-Related Lymphedema. *N Engl J Med* 2009; **361**: 664–73.
- 165 Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, *et al.* Randomized Controlled Trial of the Effects of Aerobic Exercise on Physical Functioning and Quality of Life in Lymphoma Patients. *JCO* 2009; **27**: 4605–12.
- 166 Galvão DA, Nosaka K, Taaffe DR, *et al.* Resistance Training and Reduction of Treatment Side Effects in Prostate Cancer Patients. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2006; **38**: 2045.
- 167 Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined Resistance and Aerobic Exercise Program Reverses Muscle Loss in Men Undergoing Androgen Suppression Therapy for Prostate Cancer Without Bone Metastases: A Randomized Controlled Trial. *JCO* 2010; **28**: 340–7.

- 168 Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, *et al.* Efficacy of Exercise Therapy on Cardiorespiratory Fitness in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO* 2018; **36**: 2297–305.
- 169 Winters-Stone KM, Dobek JC, Bennett JA, *et al.* Resistance Training Reduces Disability in Prostate Cancer Survivors on Androgen Deprivation Therapy: Evidence From a Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; **96**: 7–14.
- 170 Kuehr L, Wiskemann J, Abel U, Ulrich CM, Hummler S, Thomas M. Exercise in Patients with Non–Small Cell Lung Cancer. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2014; **46**: 656.
- 171 Quist M, Adamsen L, Rørth M, Laursen JH, Christensen KB, Langer SW. The Impact of a Multidimensional Exercise Intervention on Physical and Functional Capacity, Anxiety, and Depression in Patients With Advanced-Stage Lung Cancer Undergoing Chemotherapy. *Integr Cancer Ther* 2015; **14**: 341–9.
- 172 Dennett AM, Peiris CL, Shields N, Prendergast LA, Taylor NF. Moderate-intensity exercise reduces fatigue and improves mobility in cancer survivors: a systematic review and meta-regression. *Journal of Physiotherapy* 2016; **62**: 68–82.
- 173 Kummer F, Catuogno S, Perseus JM, Bloch W, Baumann FT. Relationship between Cancer-related Fatigue and Physical Activity in Inpatient Cancer Rehabilitation. *Anticancer Research* 2013; **33**: 3415–22.
- 174 Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Cuesta-Vargas AI, Del Moral-Avila R, Fernández-de-las-Peñas C, Arroyo-Morales M. The Effectiveness of a Deep Water Aquatic Exercise Program in Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2013; **94**: 221–30.
- 175 Baumann FT, Zopf EM, Bloch W. Clinical exercise interventions in prostate cancer patients--a systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2012; **20**: 221–33.
- 176 McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, *et al.* Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc* 2019; **51**: 1252–61.
- 177 Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis. *JAMA* 2005; **293**: 2479–86.
- 178 Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 726–32.
- 179 Carlson LE, Smith D, Russell J, Fibich C, Whittaker T. Individualized exercise program for the treatment of severe fatigue in patients after allogeneic hematopoietic stem-cell transplant: a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2006; **37**: 945–54.
- 180 Baumann FT, Bieck O, Oberste M, *et al.* Sustainable impact of an individualized exercise program on physical activity level and fatigue syndrome on breast cancer patients in two German rehabilitation centers. *Support Care Cancer* 2017; **25**: 1047–54.
- 181 Klika R, Callahan K, Drum S. Individualized 12-Week Exercise Training Programs Enhance Aerobic Capacity of Cancer Survivors. *The Physician and sportsmedicine* 2009; **37**: 68–77.

- 182 Wonders KY, Schmitz K, Wise R, Hale R. Cost-Savings Analysis of an Individualized Exercise Oncology Program in Early-Stage Breast Cancer Survivors: A Randomized Clinical Control Trial. *JCO Oncol Pract* 2022; **18**: e1170–80.
- 183 Depenbusch J, Sweegers MG, Aaronson NK, *et al.* PERSPECTIVES on supervised exercise programs in people with metastatic breast cancer- a qualitative study in four European countries. *Support Care Cancer* 2023; **31**: 281.
- 184 Cormie P, Newton RU, Spry N, Joseph D, Taaffe DR, Galvão DA. Safety and efficacy of resistance exercise in prostate cancer patients with bone metastases. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2013; **16**: 328–35.
- 185 Winters-Stone KM, Dobek JC, Bennett JA, Maddalozzo GF, Ryan CW, Beer TM. Skeletal Response to Resistance and Impact Training in Prostate Cancer Survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2014; **46**: 1482–8.
- 186 Campbell KL, Cormie P, Weller S, *et al.* Exercise Recommendation for People With Bone Metastases: Expert Consensus for Health Care Providers and Exercise Professionals. *JCO Oncology Practice* 2022; **18**: e697–709.
- 187 Crevenna R, Hasenoehrl T, Wiltschke C, Kainberger F, Keilani M. Prescribing Exercise to Cancer Patients Suffering from Increased Bone Fracture Risk Due to Metastatic Bone Disease or Multiple Myeloma in Austria—An Inter- and Multidisciplinary Evaluation Measure. *Cancers (Basel)* 2023; **15**: 1245.
- 188 Cormie P, Galvão DA, Spry N, Joseph D, Taaffe DR, Newton RU. Functional benefits are sustained after a program of supervised resistance exercise in cancer patients with bone metastases: longitudinal results of a pilot study. *Support Care Cancer* 2014; **22**: 1537–48.
- 189 Rosenberger F, Wiskemann J, Vallet S, *et al.* Resistance training as supportive measure in advanced cancer patients undergoing TKI therapy—a controlled feasibility trial. *Support Care Cancer* 2017; **25**: 3655–64.
- 190 Winters-Stone KM, Dobek J, Nail L, *et al.* Strength training stops bone loss and builds muscle in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011; **127**: 447–56.
- 191 Winters-Stone KM, Dobek J, Nail LM, *et al.* Impact + resistance training improves bone health and body composition in prematurely menopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2013; **24**: 10.1007/s00198-012-2143–2.
- 192 Rief H, Petersen LC, Omlor G, *et al.* The effect of resistance training during radiotherapy on spinal bone metastases in cancer patients – A randomized trial. *Radiotherapy and Oncology* 2014; **112**: 133–9.
- 193 Rief H, Welzel T, Omlor G, *et al.* Pain response of resistance training of the paravertebral musculature under radiotherapy in patients with spinal bone metastases – a randomized trial. *BMC Cancer* 2014; **14**: 485.
- 194 Rief H, Omlor G, Akbar M, *et al.* Biochemical markers of bone turnover in patients with spinal metastases after resistance training under radiotherapy – a randomized trial. *BMC Cancer* 2016; **16**: 231.

- 195 Sprave T, Rosenberger F, Verma V, *et al.* Paravertebral Muscle Training in Patients with Unstable Spinal Metastases Receiving Palliative Radiotherapy: An Exploratory Randomized Feasibility Trial. *Cancers (Basel)* 2019; **11**: 1771.
- 196 Rosenberger F, Sprave T, Clauss D, *et al.* Spinal Stabilization Exercises for Cancer Patients with Spinal Metastases of High Fracture Risk: Feasibility of the DISPO-II Training Program. *Cancers (Basel)* 2021; **13**: 201.
- 197 Guinan EM, Devenney K, Quinn C, *et al.* Associations Among Physical Activity, Skeletal Related Events, and Patient Reported Outcomes in Patients with Bone Metastases. *Seminars in Oncology Nursing* 2022; **38**: 151274.
- 198 Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, *et al.* Exercise Preserves Physical Function in Prostate Cancer Patients with Bone Metastases. *Med Sci Sports Exerc* 2018; **50**: 393–9.
- 199 Bjerre ED, Petersen TH, Jørgensen AB, *et al.* Community-based football in men with prostate cancer: 1-year follow-up on a pragmatic, multicentre randomised controlled trial. *PLOS Medicine* 2019; **16**: e1002936.
- 200 Uth J, Hornstrup T, Christensen JF, *et al.* Efficacy of recreational football on bone health, body composition, and physical functioning in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy: 32-week follow-up of the FC prostate randomised controlled trial. *Osteoporos Int* 2016; **27**: 1507–18.
- 201 Carson JW, Carson KM, Porter LS, Keefe FJ, Shaw H, Miller JM. Yoga for Women with Metastatic Breast Cancer: Results from a Pilot Study. *Journal of Pain and Symptom Management* 2007; **33**: 331–41.
- 202 Ashcraft KA, Warner AB, Jones LW, Dewhirst MW. Exercise as Adjunct Therapy in Cancer. *Seminars in Radiation Oncology* 2019; **29**: 16–24.
- 203 Hart NH, Galvão DA, Saunders C, *et al.* Mechanical suppression of osteolytic bone metastases in advanced breast cancer patients: a randomised controlled study protocol evaluating safety, feasibility and preliminary efficacy of exercise as a targeted medicine. *Trials* 2018; **19**: 695.
- 204 Hart NH, Newton RU, Spry NA, *et al.* Can exercise suppress tumour growth in advanced prostate cancer patients with sclerotic bone metastases? A randomised, controlled study protocol examining feasibility, safety and efficacy. *BMJ Open* 2017; **7**: e014458.
- 205 Bewegung. <https://cio.uk-koeln.de/leben-mit-krebs/bewegung/> (Zuletzt abgerufen am 18.05.2023).
- 206 CIO Köln. <https://cio.uk-koeln.de/cio-koeln/> (Zuletzt abgerufen am 18.05.2023).
- 207 CIO Gebäude - CIO Köln | CIO Uniklinik Köln. <https://cio.uk-koeln.de/cio-koeln/cio-gebaeude/> (Zuletzt abgerufen am 23.05.2023).
- 208 Daten & Fakten - CIO Gebäude - CIO Köln | CIO Uniklinik Köln. <https://cio.uk-koeln.de/cio-koeln/cio-gebaeude/daten-fakten/> (Zuletzt abgerufen am 23.05.2023).
- 209 Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research* 2002; **52**: 69–77.

- 210 Smets EMA, Garssen B, Bonke B, De Haes JCJM. The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research* 1995; **39**: 315–25.
- 211 Kaasa S, Bjordal K, Aaronson N, *et al.* The EORTC Core Quality of Life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy. *European Journal of Cancer* 1995; **31**: 2260–3.
- 212 Armstrong T, Bull F. Development of the World Health Organization Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). *J Public Health* 2006; **14**: 66–70.
- 213 Singer S, Kuhnt S, Götze H, *et al.* Hospital anxiety and depression scale cutoff scores for cancer patients in acute care. *Br J Cancer* 2009; **100**: 908–12.
- 214 Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003; **1**: 29.
- 215 Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997; **42**: 17–41.
- 216 Smets EM, Garssen B, Cull A, de Haes JC. Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy. *Br J Cancer* 1996; **73**: 241–5.
- 217 Brähler E, Gunzelmann T, Hinz A, Schwarz R. Das Ausmaß von Müdigkeit und Erschöpfbarkeit in der über 60-jährigen Normalbevölkerung in Deutschland. *Psychotherapeut* 2001; **46**: 332–8.
- 218 Schwarz R, Krauss O, Hinz A. Fatigue in the General Population. *Oncol Res Treat* 2003; **26**: 140–4.
- 219 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 1993; **85**: 365–76.
- 220 Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf> (Zuletzt abgerufen am 25.04.2023).
- 221 Hinz A, Eikenkel J, Briest S, Stolzenburg JU, Papsdorf K, Singer S. Is it useful to calculate sum scores of the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30? *European Journal of Cancer Care* 2012; **21**: 677–83.
- 222 EORTC Quality of Life Website - EORTC - Quality of Life : EORTC – Quality of Life. <https://qol.eortc.org/> (Zuletzt abgerufen am 25.04.2023).
- 223 Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JL, *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *JCO* 1996; **14**: 2756–68.
- 224 van Andel G, Bottomley A, Fosså SD, *et al.* An international field study of the EORTC QLQ-PR25: A questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *European Journal of Cancer* 2008; **44**: 2418–24.
- 225 Chow E, Hird A, Velikova G, *et al.* The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for patients with Bone Metastases: The EORTC QLQ-BM22. *European Journal of Cancer* 2009; **45**: 1146–52.

- 226 World Health Organization. WHO STEPS surveillance manual : the WHO STEPwise approach to chronic disease risk factor surveillance. World Health Organization, 2005 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43376> (Zuletzt abgerufen am 26.04.2023).
- 227 Bull F, Maslin T, Armstrong T. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ): Nine Country Reliability and Validity Study. *Journal of physical activity & health* 2009; **6**: 790–804.
- 228 World Health Organization. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) Analysis Guide. 2002. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/gpaq-analysis-guide.pdf?sfvrsn=1e83d571_2 (Zuletzt abgerufen am 21.04.2023).
- 229 Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, *et al.* 2011 Compendium of Physical Activities: A Second Update of Codes and MET Values. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2011; **43**: 1575.
- 230 Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, *et al.* World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020; **54**: 1451–62.
- 231 Wanner M, Hartmann C, Pestoni G, Martin BW, Siegrist M, Martin-Diener E. Validation of the Global Physical Activity Questionnaire for self-administration in a European context. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2017; **3**: e000206.
- 232 Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences, 2nd ed. Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates, 1988.
- 233 World Health Organization. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. World Health Organization, 2000 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330> (Zuletzt abgerufen am 16.06.2023).
- 234 Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2019; **107**: 525–39.
- 235 de Raaf PJ, de Klerk C, van der Rijt CCD. Elucidating the behavior of physical fatigue and mental fatigue in cancer patients: a review of the literature. *Psycho-Oncology* 2013; **22**: 1919–29.
- 236 Phillips SM, McAuley E. Physical Activity and Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Panel Model Examining the Role of Self-efficacy and Depression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; **22**: 773–81.
- 237 Tevaarwerk A, Lee JW, Terhaar A, *et al.* Working after a metastatic cancer diagnosis: factors affecting employment in the metastatic setting from ECOG's Symptom Outcomes and Practice Patterns (SOAPP) study. *Cancer* 2016; **122**: 438–46.
- 238 Kiasuwa Mbengi R, Otter R, Mortelmans K, *et al.* Barriers and opportunities for return-to-work of cancer survivors: time for action—rapid review and expert consultation. *Syst Rev* 2016; **5**: 35.
- 239 Feuerstein M, Todd BL, Moskowitz MC, *et al.* Work in cancer survivors: a model for practice and research. *J Cancer Surviv* 2010; **4**: 415–37.
- 240 Cleeland CS, Mayer M, Dreyer NA, *et al.* Impact of symptom burden on work-related abilities in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: Results from a substudy of the VIRGO observational cohort study. *The Breast* 2014; **23**: 763–9.

- 241 Leensen MCJ, Groeneveld IF, van der Heide I, *et al.* Return to work of cancer patients after a multidisciplinary intervention including occupational counselling and physical exercise in cancer patients: a prospective study in the Netherlands. *BMJ Open* 2017; **7**: e014746.
- 242 Mikkelsen MK, Juhl CB, Lund CM, Jarden M, Vinther A, Nielsen DL. The effect of exercise-based interventions on health-related quality of life and physical function in older patients with cancer receiving medical antineoplastic treatments: a systematic review. *Eur Rev Aging Phys Act* 2020; **17**: 18.
- 243 Mikkelsen MK, Nielsen DL, Vinther A, Lund CM, Jarden M. Attitudes towards physical activity and exercise in older patients with advanced cancer during oncological treatment – A qualitative interview study. *European Journal of Oncology Nursing* 2019; **41**: 16–23.
- 244 Nadler MB, Desnoyers A, Langelier DM, Amir E. The Effect of Exercise on Quality of Life, Fatigue, Physical Function, and Safety in Advanced Solid Tumor Cancers: A Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Journal of Pain and Symptom Management* 2019; **58**: 899-908.e7.
- 245 Sheill G, Guinan EM, Peat N, Hussey J. Considerations for Exercise Prescription in Patients With Bone Metastases: A Comprehensive Narrative Review. *PM&R* 2018; **10**: 843–64.
- 246 Heywood R, McCarthy AL, Skinner TL. Safety and feasibility of exercise interventions in patients with advanced cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 2017; **25**: 3031–50.
- 247 Czosnek L, Richards J, Zopf E, Cormie P, Rosenbaum S, Rankin NM. Exercise interventions for people diagnosed with cancer: a systematic review of implementation outcomes. *BMC Cancer* 2021; **21**: 643.
- 248 Tang M, Pearson SA, Simes RJ, Chua BH. Harnessing Real-World Evidence to Advance Cancer Research. *Curr Oncol* 2023; **30**: 1844–59.
- 249 Coletta AM, Rose NB, Johnson AF, *et al.* The impact of a hospital-based exercise oncology program on cancer treatment-related side effects among rural cancer survivors. *Support Care Cancer* 2021; **29**: 4663–72.
- 250 Faro JM, Arem H, Heston AH, *et al.* A longitudinal implementation evaluation of a physical activity program for cancer survivors: LIVESTRONG® at the YMCA. *Implement Sci Commun* 2020; **1**: 63.
- 251 Dalzell MA, Smirnow N, Sateren W, *et al.* Rehabilitation and exercise oncology program: translating research into a model of care. *Curr Oncol* 2017; **24**: e191–8.
- 252 Tran H, Lin C, Yu F, Frederick A, Mieras M, Baccaglini L. A multicenter study on the relative effectiveness of a 12-week physical training program for adults with an oncologic diagnosis. *Support Care Cancer* 2016; **24**: 3705–13.
- 253 Shallwani S, Dalzell MA, Sateren W, O'Brien S. Exercise compliance among patients with multiple myeloma undergoing chemotherapy: a retrospective study. *Support Care Cancer* 2015; **23**: 3081–8.
- 254 Dunston ER, Bai Y, Newton M, *et al.* Clinical and Demographic Factors Associated With Follow-Up in a Hospital-Based Exercise Oncology Program. *Integr Cancer Ther* 2022; **21**: 15347354221105482.

7. Anhang

Tabelle 11:

Angst, Depression, Fatigue und Lebensqualität zu den Zeitpunkten T0/Tx und Differenzen

Subskala	T0				Tx				Tx-T0			
	Kontrolle		Intervention		Kontrolle		Intervention		Kontrolle		Intervention	
	<i>n</i>	<i>M (SD)</i>	<i>n</i>	<i>M (SD)</i>	<i>n</i>	<i>M (SD)</i>	<i>n</i>	<i>M (SD)</i>	<i>n</i>	<i>M (SD)</i>	<i>n</i>	<i>M (SD)</i>
HADS												
HADS-A	14	5,07 (2,46)	7	6,86 (2,27)	14	6,07 (3,81)	7	6,71 (3,45)	14	1,00 (2,66)	7	-0,15 (4,06)
HADS-D	14	3,43 (2,77)	7	5,00 (2,08)	14	5,21 (3,85)	7	4,71 (3,68)	14	1,78 (2,67)	7	-0,29 (2,36)
HADS-T	21	9,10 (4,87)	9	12,67 (5,66)	21	11,29 (6,31)	9	11,22 (6,70)	21	2,19 (4,34)	9	-1,45 (5,90)
MFI-20												
Allg. Fat.	17	10,47 (3,62)	10	13,90 (3,38)	17	12,18 (4,05)	10	11,80 (3,01)	17	1,71 (4,83)	10	-2,10 (4,18)
Phys. Fat.	17	10,41 (3,14)	10	13,50 (3,57)	17	10,41 (3,54)	10	11,30 (3,30)	17	0,00 (4,11)	10	-2,20 (4,44)
Ment. Fat.	17	8,76 (3,77)	10	12,80 (2,90)	17	8,47 (2,90)	10	11,40 (3,24)	17	-0,29 (1,96)	10	-1,40 (2,37)
Red. Akt.	17	9,76 (3,70)	10	12,30 (2,91)	17	10,41 (3,41)	10	11,30 (3,16)	17	0,65 (4,06)	10	-1,00 (4,37)
Red. Mot.	17	7,35 (2,76)	10	9,80 (1,55)	17	7,76 (2,84)	10	10,00 (4,03)	17	0,41 (2,40)	10	0,20 (3,12)
QLQ-C30												
F-Score	20	74,53 (13,07)	11	58,48 (23,69)	20	69,48 (17,79)	11	66,79 (19,39)	20	-5,05 (18,55)	11	8,31 (24,67)
S-Score	20	20,34 (12,27)	11	30,25 (19,51)	20	27,13 (15,51)	11	23,29 (16,41)	20	6,79 (14,36)	11	-6,96 (14,09)
QoL	20	65,83 (14,78)	11	56,06 (18,67)	20	65,00 (19,41)	11	75,76 (15,12)	20	-0,83 (18,32)	11	19,70 (17,59)

Anmerkung. T0: Erste Testung. Tx: Letzte Testung. M: Mittelwert. SD: Standardabweichung. HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. HADS-A: HADS-Anxiety. HADS-D: HADS-Depression. HADS-T: HADS-Total. MFI-20: Multidimensional Fatigue Inventory. Allg. Fat.: Allgemeine Fatigue. Phys. Fat.: Physische Fatigue. Ment. Fat.: Mentale Fatigue. Red. Akt.: Reduzierte Aktivität. Red. Mot.: Reduzierte Motivation. QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire. F-Score: Funktionsscore. S-Score: Symptomscore. QoL: globale Gesundheitsstatus-/Lebensqualitäts-skala.

Tabelle 12:*Bewegungsverhalten zu den Zeitpunkten T0/Tx und Differenzen*

Subskala	T0				Tx				Tx-T0			
	Kontrolle		Intervention		Kontrolle		Intervention		Kontrolle		Intervention	
<i>n</i>	<i>Md</i>	<i>n</i>	<i>Md</i>	<i>n</i>	<i>Md</i>	<i>n</i>	<i>Md</i>	<i>n</i>	<i>Md</i>	<i>n</i>	<i>Md</i>	
	[Q1;Q3]		[Q1;Q3]		[Q1;Q3]		[Q1;Q3]		[Q1;Q3]		[Q1;Q3]	
Moderat												
Arbeit ^a	20	0,0	10	0,0	20	420,0	10	0,0	20	0,0	10	0,0
		[0,0;		[0,0;		[0,0;		[0,0;		[-360,0;		[-2220,0;
		1320,0]		2220,0]		3000,0]		0,0]		1560,0]		0,0]
Freizeit ^a	20	480,0	10	200,0	20	480,0	10	630,0	20	60,0	10	450,0
		[120,0;		[0,0;		[195,0;		[270,0;		[-330,0;		[-250,0;
		700,0]		450,0]		1140,0]		1920,0]		360,0]		1650,0]
Fortbewe- gung ^a	20	720,0	10	660,0	20	580,0	10	720,0	20	0,0	10	-300,0
		[270,0;		[340,0;		[150,0;		[450,0;		[-445,0;		[-1320,0;
		1440,0]		2730,0]		1680,0]		1980,0]		330,0]		240,0]
Intensiv												
Arbeit ^a	20	0,0	10	0,0	20	0,0	10	0,0	20	0,0	10	0,0
		[0,0;		[0,0;		[0,0;		[0,0;		[0,0;		[0,0;
		0,0]		0,0]		0,0]		0,0]		0,0]		0,0]
Freizeit ^a	20	360,0	10	280,0	20	840,0	10	1260,0	20	80,0	10	240,0
		[0,0;		[0,0;		[0,0;		[0,0;		[-180,0;		[-420,0;
		960,0]		900,0]		1440,0]		2160,0]		900,0]		1620,0]
Total												
Sitzdauer ^b	21	360	10	330,0	21	300	10	330,0	21	0,0	10	30,0
		[180,0;		[225,0;		[180,0;		[270,0;		[-120,0;		[-187,5;
		540,0]		480,0]		480,0]		390,0]		60,0]		195,0]
Totale KA ^a	20	3080,0	10	3720,0	20	3240,0	10	2540,0	20	1100,0	10	-400,0
		[1365,0;		[1110,0;		[1830,0;		[1230,0;		[-1230,0;		[-735,0;
		4410,0]		7800,0]		5640,0]		5220,0]		2070,0]		510,0]

Anmerkung. T0: Erste Testung. Tx: Letzte Testung. Md: Median. Q1: erstes Quartil. Q3: drittes Quartil. KA: Körperliche Aktivität. a in MET-Minuten/Woche. b in Minuten/Tag.

Tabelle 13:*Bewegungsverhalten zum Zeitpunkt Tx und Vergleich der Differenz zu T0 nach Altersgruppe*

Subskala	Alter <60 Jahre		Alter ≥60 Jahre		$U_{(Tx-T0)}$	$Z_{(Tx-T0)}$	$p_{(Tx-T0)}$
	<i>n</i>	<i>Md [Q1; Q3]</i>	<i>n</i>	<i>Md [Q1; Q3]</i>			
Moderat							
Arbeit ^a	12	420,0 [0,0; 3000,0]	18	0,0 [0,0; 120,0]	106,00	-,09	,928
Freizeit ^a	12	600,0 [360,0; 1080,0]	18	480,0 [165,0; 1320,0]	102,00	-,25	,799
Fortbewegung ^a	12	620,0 [480,0; 720,0]	18	660,0 [60,0; 1710,0]	86,00	-,93	,351
Intensiv							
Arbeit ^a	12	0,0 [0,0; 0,0]	18	0,0 [0,0; 0,0]	102,00	-,39	,696
Freizeit ^a	12	960,0 [660,0; 1440,0]	18	540,0 [0,0; 1920,0]	66,50	-1,77	,077
Total							
Sitzdauer ^b	12	300 [195,0; 360,0]	19	300,0 [180,0; 600,0]	104,00	-,41	,682
Totale KA ^a	12	3320,0 [1950,0; 5820,0]	18	2370,0 [1350,0; 5220,0]	95,50	-,53	,597

Anmerkung. Output des Mann-Whitney-U-Tests. Md: Median. Q1: erstes Quartil. Q3: drittes Quartil. KA: Körperliche Aktivität. a in MET-Minuten/Woche. b in Minuten/Tag.

Tabelle 14:*Bewegungsverhalten zum Zeitpunkt Tx und Vergleich der Differenz zu T0 nach BMI*

Subskala	BMI <25 kg/m ²		BMI ≥25 kg/m ²		$U_{(Tx-T0)}$	$Z_{(Tx-T0)}$	$p_{(Tx-T0)}$
	<i>n</i>	<i>Md [Q1; Q3]</i>	<i>n</i>	<i>Md [Q1; Q3]</i>			
Moderat							
Arbeit ^a	18	0,0 [0,0; 2280,0]	10	0,0 [0,0; 120,0]	81,50	-,44	,663
Freizeit ^a	18	720,0 [360,0; 1740,0]	10	420,0 [0,0; 1020,0]	82,00	-,38	,701
Fortbewegung ^a	18	720,0 [480,0; 1680,0]	10	540,0 [0,0; 1710,0]	87,00	-,14	,885
Intensiv							
Arbeit ^a	18	0,0 [0,0; 0,0]	10	0,0 [0,0; 0,0]	81,00	-,65	,518
Freizeit ^a	18	960,0 [360,0; 1980,0]	10	360,0 [0,0; 1440,0]	64,50	-1,23	,217
Total							
Sitzdauer ^b	18	300,0 [180,0; 390,0]	11	360,0 [240,0; 480,0]	84,50	-,66	,510
Totale KA ^a	18	4440,0 [2100,0; 6120,0]	10	1680,0 [960,0; 4260,0]	82,50	-,36	,719

Anmerkung. Output des Mann-Whitney-U-Tests. Md: Median. Q1: erstes Quartil. Q3: drittes Quartil. KA: Körperliche Aktivität. BMI: Body-Mass-Index. a in MET-Minuten/Woche. b in Minuten/Tag.

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einflussfaktoren auf die Lebensqualität	17
Abbildung 2: Die drei Dimensionen des OTT-Konzepts	28
Abbildung 3: Basistraining und Modulinhalte der OTT	32
Abbildung 4: Intergruppale Fatigue-Unterschiede zum Zeitpunkt T0	43
Abbildung 5: Verlauf der HADS-D-Punktzahl zwischen T0/Tx im Intergruppenvergleich	48
Abbildung 6: Verlauf der HADS-T-Punktzahl zwischen T0/Tx im Intergruppenvergleich	49
Abbildung 7: Verlauf des Symptomscores zwischen T0/Tx im Intergruppenvergleich	52
Abbildung 8: Verlauf der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala zwischen T0/Tx im Intergruppenvergleich	53

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Physische und medizinische Charakteristika im Intergruppenvergleich	40
Tabelle 2: Angst, Depression, Fatigue und Lebensqualität zum Zeitpunkt T0 im Intergruppenvergleich	42
Tabelle 3: Bewegungsverhalten zum Zeitpunkt T0 im Intergruppenvergleich	44
Tabelle 4: Angst, Depression, Fatigue, Lebensqualität und Bewegungsverhalten im Vergleich zwischen Studienpopulation und Allgemeinbevölkerung	45
Tabelle 5: Prädiktoren für Angst, Depression und Gesamtbelastung zwischen T0/Tx	47
Tabelle 6: Prädiktoren für allgemeine, physische und mentale Fatigue zwischen T0/Tx	49
Tabelle 7: Prädiktoren für reduzierte Aktivität und Motivation zwischen T0/Tx	50
Tabelle 8: Prädiktoren für Funktions-, Symptomscore und QoL zwischen T0/Tx	51
Tabelle 9: Bewegungsverhalten zum Zeitpunkt Tx und intergruppaler Vergleich der Differenz zu T0	53
Tabelle 10: Korrelationen zwischen den Differenzen der HADS-, MFI-20-, QLQ-C30- und GPAQ-Scores	55
Tabelle 11: Angst, Depression, Fatigue und Lebensqualität zu den Zeitpunkten T0/Tx und Differenzen	91
Tabelle 12: Bewegungsverhalten zu den Zeitpunkten T0/Tx und Differenzen	92
Tabelle 13: Bewegungsverhalten zum Zeitpunkt Tx und Vergleich der Differenz zu T0 nach Altersgruppe	93
Tabelle 14: Bewegungsverhalten zum Zeitpunkt Tx und Vergleich der Differenz zu T0 nach BMI	93