

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

**Der Einfluss eines personalisierten
Bewegungstherapieprogramms auf das Fatigue-
Syndrom und die Lebensqualität bei
onkologischen Patienten unter einer *Targeted
Therapy***

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

vorgelegt von
Anna Lorenz
aus Köln

promoviert am 05. Dezember 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

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

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. Sportwiss. F. T. Baumann
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. Dr. Sportwiss. C. Joisten

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:

Herrn Prof. Dr. Sportwiss. Freerk Baumann, Leiter der AG Onkologische Bewegungsmedizin, Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln sowie von Herrn Privatdozent Dr. Thomas Elter, ärztlicher Leiter der AG Onkologische Bewegungsmedizin, Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln.

Herrn Dr. rer. medic. Heinz Haverkamp sowie von Frau Dr. sc. hum. M. sc. Dipl.-Inform. Med. Kerstin Rosenberger, Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik (IMSB), AG Medizinische Statistik 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.

Die Daten des dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatzes wurden zwischen 2012 – 2020 prospektiv von den Mitarbeitern der AG Onkologische Bewegungsmedizin der Klinik I für Innere Medizin ermittelt. Die Digitalisierung und Vervollständigung des Datensatzes erfolgte mit meiner Mitarbeit.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS und wurde von mir selbstständig durchgeführt, diesbezüglich habe ich die statistische Beratung von Herrn Dr. rer. Medic. Haverkamp sowie Frau Dr. sc. hum. M. sc. Dipl.-Inform. Med. Rosenberger vom Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln wahrgenommen.

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 09.06.2024

Unterschrift: Anna Lorenz

Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer, Prof. Dr. Freerk Baumann, für die Möglichkeit, mein Promotionsvorhaben in seiner Arbeitsgruppe über dieses spannende Thema zu realisieren und für die langjährige hilfsbereite Betreuung. Seine Leidenschaft für das OTT-Projekt ist wirklich großartig und hat mich insbesondere während des Datenextraktionsprozesses sehr motiviert.

Auch bei den Mitgliedern der OTT-Arbeitsgruppe „Onkologische Bewegungsmedizin“, die mich während der Fertigstellung des Datensatzes und des Digitalisierungsprozesses fest in ihr Team integriert haben, möchte ich mich herzlich bedanken. Dank Euch wurde die Datenextraktion zu einem spannenden Prozess, der mir ein tieferes Verständnis für all die Facetten des OTT-Konzeptes ermöglicht hat und mir stets in guter Erinnerung bleiben wird.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. rer. medic. Haverkamp und insbesondere Frau Dr. sc. hum. M. sc. Dipl.-Inform. Med. Rosenberger für die stets freundliche und sehr hilfreiche statistische Beratung sowie die konstruktiven Verbesserungsvorschläge.

Besonders bedanken möchte ich mich außerdem bei Vladas, für das geduldige, kritische Korrekturlesen, die jederzeit motivierenden Worte und die kontinuierliche und liebevolle Unterstützung über die letzten Jahre, die mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit eine unfassbar große Hilfe waren.

Schließlich möchte ich mich aus tiefstem Herzen bei meiner Familie bedanken – für die uneingeschränkte Unterstützung während meiner gesamten Studienzeit und darüber hinaus. Danke, dass ich immer auf Euch zählen konnte und ihr mir das alles ermöglicht habt!

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 <i>Targeted Therapies</i>	10
2.1.1. <i>Small Molecules</i>	10
2.1.2. Monoklonale Antikörper	12
2.2 Therapienebenwirkungen	14
2.2.1. <i>Cancer Related Fatigue (CRF)</i>	14
2.2.2. Beeinflussung der Lebensqualität	18
2.3 Körperliche Aktivität bei onkologischen Patienten	19
2.3.1. Individualisierte Bewegungstherapie	20
2.3.2. Die Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie (OTT) als Versorgungsstruktur	22
2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	23
3. MATERIAL UND METHODEN	25
3.1 Studiendesign	25
3.1.1. Studienkollektiv	25
3.1.2. Intervention	26
3.1.3. Klinische Messinstrumente	28
3.2 Datenaufbereitung	30
3.2.1. Erstellung der Mastertabelle	30
3.2.2. Generierung des Datensatzes	30
3.3 Statistische Auswertung	32
3.3.1. Deskription der Studienpopulation	32
3.3.2. Analyse des Interventionseffektes	33
4. ERGEBNISSE	36
4.1 Deskription des Kollektivs	36
4.1.1. Vergleich der Baseline-Werte (T ₀)	39

4.1.2.	Vergleich von Fatigue und Lebensqualität mit der Allgemeinbevölkerung	39
4.2	Analyse des Interventionseffektes	40
4.2.1.	Vergleich der Fragebogenwerte vor und nach der Intervention	41
4.2.2.	Regressionsanalyse	48
4.2.3.	Korrelationsanalyse	52
5.	DISKUSSION	54
5.1	Zusammenfassung der Kernergebnisse	54
5.2	Diskussion der Ausgangslage	54
5.3	Diskussion der Ergebnisse	55
5.3.1.	Der Einfluss der OTT-Intervention auf die Entwicklung von Fatigue, Lebensqualität und psychischer Belastung	55
5.3.2.	Der Einfluss der allgemeinen körperlichen Aktivität	58
5.3.3.	Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren	59
5.4	Limitierungen	62
5.5	Fazit	64
5.6	Ausblick	66
6.	LITERATURVERZEICHNIS	69
7.	ANHANG	80
7.1	Abbildungsverzeichnis	80
7.2	Tabellenverzeichnis	80
7.3	Appendix	82

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACSM	American College of Sports Medicine
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (<i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>)
CDC	Komplementvermittelte Zytotoxizität (<i>complement dependent cytotoxicity</i>)
BMI	Body-Maß-Index
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CDK	Cyclin-abhängige Kinasen (<i>cyclin-dependent kinases</i>)
CIPN	Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie
CML	Chronisch Myeloische Leukämie
CRF	Krebs-assoziierte Fatigue (<i>cancer related fatigue</i>)
Da	Dalton (atomare Masseinheit)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Desoxyribo nucleinic acid</i>)
EGFR	Epithelialer Wachstumsrezeptor (<i>epithelial growth factor receptor</i>)
MAC	Membran-Angriffs-Komplex (<i>membrane attacking complex</i>)
MET	Metabolisches Äquivalent
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerase
PNP	Polyneuropathie
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGF	Endothelwachstumsfaktor (<i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde in der vorliegenden Dissertationsarbeit für Personenbezeichnungen das generische Maskulinum genutzt. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass dies lediglich der Textflüssigkeit dient und keine diskriminierenden Absichten verfolgt. An den entsprechenden Stellen sind alle Geschlechter gleichermaßen einzubeziehen.

1. Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund der in den vergangenen Jahrzehnten erreichten Fortschritte im Bereich der medikamentösen onkologischen Therapie kommt den sich gegen spezifische molekulare Strukturen an Tumorzellen gerichteten Therapien eine zunehmend wachsende Bedeutung zu. Die Therapie mit diesen, oftmals allein oder zunächst in Kombination mit einer konventionellen Chemotherapie verabreichten, so genannten *Targeted Therapies* wird oftmals über mehrere Monate bis Jahre fortgesetzt. Eine unter der Therapie häufig auftretende und für die Patienten besonders belastende Nebenwirkung stellt dabei die Krebs-assoziierte, chronische Fatigue dar. Diese kann sich auf alle Lebensbereiche auswirken und geht meist mit einer erheblichen Minderung der Lebensqualität sowie psychischen Belastungen einher. Angesichts der oftmals langen Therapiezeiträume ist eine adäquate Bewältigung der Symptome daher von erheblicher Relevanz. In diesem Kontext kann gezielte körperliche Aktivität einen effektiven, supportiven Therapieansatz darstellen. Die Evidenz der Bewegungstherapie in der Onkologie ist in den letzten Jahren stetig gewachsen und ihr Nutzen wurde durch zahlreiche Studien bereits hinreichend belegt. Zum Zusammenhang mit *Targeted Therapies* ist bislang jedoch nur wenig bekannt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, den Einfluss eines unter realen Bedingungen durchgeführten, kombinierten Kraft- und Ausdauertrainingsprogramms zur Verbesserung des Fatigue-Syndroms und der Lebensqualität bei Krebspatienten unter einer *Targeted Therapy* zu untersuchen sowie mögliche Einflussfaktoren zu ermitteln.

Die analysierte Studienpopulation bestand aus 59 Patienten, die von 2012 bis 2020 an dem Bewegungsprogramm der Onkologischen Trainings- und Bewegungstherapie (OTT) der Uniklinik Köln teilgenommen haben. Basierend auf ihrer Trainingsfrequenz wurden diese Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt, sodass eine Interventionsgruppe aus 22, mindestens einmal pro Woche trainierenden Teilnehmern sowie eine Kontrollgruppe aus 37, seltener als einmal pro Woche Trainierenden entstand. In der vorliegenden Arbeit wurden die durch die Teilnehmer zu Beginn und Ende des Bewegungsprogramms ausgefüllten Fragebögen zu Fatigue (MFI), Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), psychischer Belastung (HADS) und körperlicher Aktivität (GPAQ) im Hinblick auf Veränderungen analysiert.

Es zeigte sich in der Interventionsgruppe eine im Vergleich zur Kontrollgruppe in mehreren Fatigue-Dimensionen signifikante Abnahme der Symptomatik sowie zusätzlich signifikante Verbesserungen in Bezug auf einige Funktionsskalen der Lebensqualität. In der vorliegenden Arbeit konnten somit Hinweise dafür gefunden werden, dass onkologische Patienten unter einer *Targeted Therapy* von einer onkologischen Bewegungstherapie hinsichtlich ihrer Fatigue-Symptomatik und Lebensqualität profitieren können, sofern das Training mindestens einmal wöchentlich stattfindet. Um eine definitive Aussage zur kausalen Interferenz treffen zu können, sollten weitere Studien folgen, um diesen Zusammenhang in einem randomisiert-kontrollierten Setting zu überprüfen.

2. Einleitung

Krebserkrankungen stellen in Deutschland mit 22,4 % aller Todesfälle die zweithäufigste Todesursache dar.¹ Dabei beläuft sich die Zahl der in Deutschland lebenden Menschen, bei denen innerhalb der letzten fünf Jahre eine onkologische Erkrankung diagnostiziert wurde, auf ca. 1,6 Millionen.² Im Zuge des demographischen Wandels und dem damit verbundenen Anstieg der Lebenserwartung ist in Zukunft allerdings mit einer weiteren Zunahme der Erkrankungsfälle zu rechnen.² Des Weiteren kommt es aufgrund der gleichzeitig abnehmenden Krebssterberaten zu einem wachsenden Anteil der Patienten, die mit einer chronischen Krebserkrankung leben und folglich regelmäßig oder dauerhaft behandelt werden. Dies ist insbesondere auf die in den vergangenen Jahrzehnten erreichten maßgeblichen Fortschritte innerhalb der Weiterentwicklung der Diagnostik sowie der verschiedenen onkologischen Therapien zurückzuführen.²

Grundsätzlich lassen sich die onkologischen Therapien in drei Säulen einteilen: die chirurgische Entfernung des Tumorgewebes, die Strahlentherapie sowie die medikamentöse Therapie.³ Je nach Tumorart und -stadium wird dabei oftmals eine Kombination zweier oder aller drei Therapiensäulen erforderlich.³ Die medikamentöse Therapie gliedert sich dabei in die konventionelle Chemotherapie, die antihormonelle Therapie sowie in die neueren, zielgerichteten Therapien, auch *Targeted Therapies* genannt.⁴ Während sich die bei der konventionellen Chemotherapie eingesetzten Wirkstoffe kaum selektiv auf Tumorzellen auswirken und somit auch gesunde Zellen schädigen, kann mit der antihormonellen Therapie eine tumorspezifischere Wirkung erreicht werden.³ Allerdings kann letztere nur bei wenigen, hormonabhängig wachsenden Tumoren, wie beispielsweise Mamma- oder Prostatakarzinomen, eingesetzt werden.^{3,4} Demgegenüber stehen die *Targeted Therapies*, welche bei einer Vielzahl von Krebsarten zur Anwendung kommen und sich gegen spezifische molekulare Strukturen der Tumorzellen richten.⁵ Je nach Tumorart und -stadium werden diese allein oder in Kombination mit Chemotherapeutika angewendet.^{3,5} Auf diesem Weg konnte die Behandlung vieler Krebserkrankungen in den letzten Jahren maßgeblich verbessert werden, sodass den *Targeted Therapies* eine zunehmend wachsende Bedeutung zukommt.^{3,5,6}

Das nachfolgende Kapitel behandelt zunächst die theoretischen Grundlagen der *Targeted Therapies* sowie die damit verbundenen Therapienebenwirkungen unter besonderer Berücksichtigung der Krebs-assoziierten Fatigue. Im Anschluss wird auf die Evidenz von körperlicher Aktivität in der Onkologie näher eingegangen und das Konzept der individualisierten onkologischen Bewegungstherapie sowie ein hierfür beispielhaftes Modellprojekt vorgestellt. Abschließend werden Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Dissertationsarbeit formuliert.

2.1 Targeted Therapies

Die zielgerichtete Tumorthherapie richtet sich gegen definierte molekulare Strukturen an Tumorzellen, auch *Targets* genannt. Diese *Targets* werden von Tumorzellen überexprimiert.^{3,4} Die Wirksamkeit einer zielgerichteten Therapie konnte 1997 mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab erstmals nachgewiesen werden.⁷ Seither hat sich das Spektrum der für eine *Targeted Therapy* zur Verfügung stehenden Wirkstoffe kontinuierlich erweitert, sodass heute für eine Vielzahl an *Targets* spezifische Wirkstoffe existieren.^{4,5} Auf diese Weise konnte in den vergangenen Jahren die Prognose vieler Krebserkrankungen, sowohl hinsichtlich des progressionsfreien als auch des Langzeitüberlebens, wesentlich verbessert werden.^{6,8-11} Die Wirkprinzipien unterscheiden sich dabei aufgrund der Vielzahl der existierenden Zielstrukturen.³ Eine Einteilung der Wirkstoffe kann anhand ihrer chemischen Eigenschaften in so genannte *Small Molecules* sowie monoklonale Antikörper vorgenommen werden.¹²

2.1.1. Small Molecules

Die zu den *Small Molecules* gehörenden Wirkstoffe zeichnen sich durch ihr geringes molekulares Gewicht von unter 900 Da aus, wodurch sie die Fähigkeit haben, durch Zellwände zu gelangen und somit an intrazelluläre *Targets* zu binden und diese zu hemmen.⁵ Auf diesem Weg wird die tumorbedingte Dysregulation verschiedener Signalwege unterbrochen, der programmierte Zelltod (Apoptose) von Tumorzellen ausgelöst und die DNA-Reparatur gesunder Zellen koordiniert.^{3,5} Als Zielstrukturen fungieren in erster Linie Tyrosinkinasen, Proteasomen, Cyclin abhängige Kinasen (*Cyclin dependent kinases*, CDK) sowie Poly(ADP-ribose)-Polymerasen (PARP). Die verschiedenen Wirkstoffe lassen sich dementsprechend in Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), Proteasom-Inhibitoren, CDK-Inhibitoren und PARP-Inhibitoren einteilen.^{3,5} Abbildung 1 zeigt die resultierenden unterschiedlichen Wirkorte.

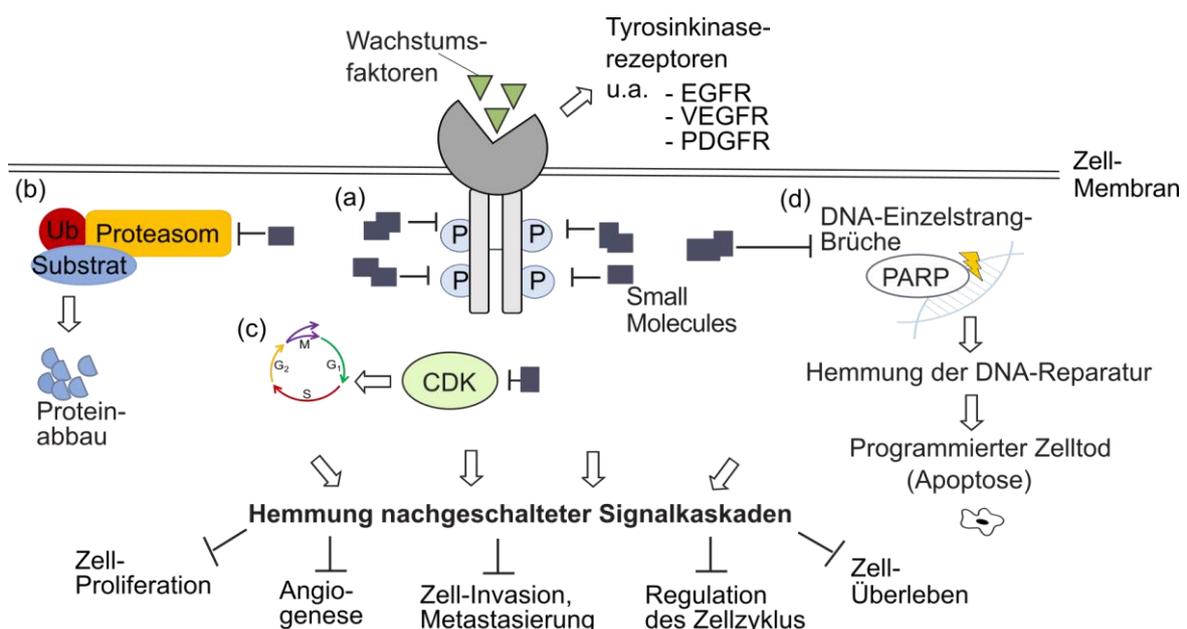


Abbildung 1: Wirkorte der *Small Molecules* nach Lee et al. (2018)⁵

Tyrosinkinase (Abb. 1a) sind spezielle Proteinkinase, die ihre Wirkung über die Übertragung von Phosphatgruppen (Phosphorylierung) vermitteln und auf diesem Weg verschiedene Proteine aktivieren können.⁴ Tyrosinkinase-Rezeptoren besitzen einen extra- und einen intrazellulären Teil und werden im physiologischen Zustand durch bestimmte extrazelluläre Wachstumsfaktoren aktiviert.³ Anschließend kommt es über mehrere Schritte zu einer Phosphorylierung (P) der entsprechenden Proteine, woraufhin verschiedene zelluläre Signalkaskaden aktiviert werden.^{3,4} In manchen Tumorzellen sind nachweislich überexprimierte Tyrosinkinase mit kontinuierlicher Aktivität zu finden, was zu einem unkontrollierten Zellwachstum führt.⁴ Tyrosinkinase-Inhibitoren hemmen diesen Mechanismus, indem sie die Rezeptoren intrazellulär blockieren und so beispielsweise die Phosphatbindungsstellen besetzen.³ Ein Beispiel für einen solchen Wirkstoff ist Erlotinib, welcher den EGF-Rezeptor hemmt und, unter anderem, zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*Non small cell lung cancer*, NSCLC) eingesetzt wird.¹³

Ein weiterer möglicher Angriffspunkt ist die Hemmung des Proteasoms (Abb. 1b), wodurch der Abbau verschiedener Zellzyklusregulatoren, wie beispielsweise p53, verlangsamt wird.⁴ Protein p53 nimmt unter anderem eine zentrale Rolle bei der Einleitung der Apoptose DNA-geschädigter Zellen ein.³ Folglich wird durch die Hemmung des Proteasoms die Apoptose von Tumorzellen ermöglicht.^{3,4} Der erste zugelassene Vertreter aus dieser Familie ist Bortezomib, welcher bei der Therapie des Multiplen Myeloms Anwendung findet¹⁴.

Des Weiteren können Cyclin-abhängige Kinasen (Abb. 1c) als *Target* fungieren.³ Bei CDK4 und CDK6 handelt es sich um Proteinkinase, die den Übergang des Zellzyklus von der G1- in die S-Phase und somit die Zellteilung ermöglichen.⁴ Aufgrund einer sich in manchen Tumorzellen befindlichen abnormalen Aktivität von CDK4 und CDK6 können *Small Molecules* genutzt werden, um die Tumorzellen in der G1-Phase zu arretieren.⁴ Hierdurch kann die Zellproliferation entsprechend gehemmt werden.³⁻⁵ Ein Beispiel für einen solchen CDK-Inhibitor ist der Wirkstoff Palbociclib, der bei der Therapie des fortgeschrittenen hormonrezeptorpositiven, Her2/neu-negativen Mammakarzinoms eingesetzt wird und zu einer wesentlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens bei diesen Patientinnen beigetragen hat.¹⁵ Als abschließende *Targets* sind die PARP-Enzyme (Abb. 1d) zu nennen, die eine wesentliche Rolle bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen spielen.³ Eine PARP-Hemmung führt zur Entstehung von Doppelstrangbrüchen.⁴ Gesunde Zellen besitzen für diese verschiedene Reparaturmechanismen, die unter anderem durch die Proteine BRCA1 und BRCA2 koordiniert werden.³ Tumorzellen, bei denen diese Proteine infolge einer Mutation funktionslos sind, wie dies beispielsweise bei multiplen Mamma- und Ovarialkarzinomen der Fall ist, fehlt infolge einer PARP-Hemmung der Reparaturmechanismus.^{3,4} Somit begünstigt eine Therapie mit beispielsweise dem PARP-Inhibitor Olaparib ein Absterben der Tumorzellen.^{4,16}

2.1.2. Monoklonale Antikörper

Antikörper oder auch Immunglobuline sind von B-Lymphozyten gebildete Proteine, die über die Bindung an ihr spezifisches Antigen eine Neutralisierung pathogener Mikroorganismen bewirken können.³ Synthetisch aus einem Zellklon hergestellte Antikörper, die sich gegen ein identisches Epitop (Bestandteil eines Antigens) richten, werden auch monoklonale Antikörper bezeichnet.⁴ Im Gegensatz zu *Small Molecules* sind monoklonale Antikörper aufgrund ihrer Größe nicht dazu in der Lage, die Zellmembran zu penetrieren.^{4,5} Stattdessen erfolgt ihre Bindung an der Außenseite der Tumorzelle, woraufhin sie ihre Wirkung über indirekte und direkte Mechanismen vermitteln.⁴ Zu den indirekten Wegen zählen beispielsweise die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) sowie die komplementabhängige Zytotoxizität (*complement dependent cytotoxicity*, CDC).^{3,4} Zu den direkten Wegen zählen, unter anderem, die Bindung von Antikörpern an spezifische lymphozytäre Oberflächenantigene sowie an bestimmte Tyrosinkinase-Rezeptoren oder Wachstumsfaktoren.³⁻⁵ Eine Auswahl der verschiedenen Wirkmechanismen monoklonaler Antikörper ist in Abbildung 2 dargestellt.

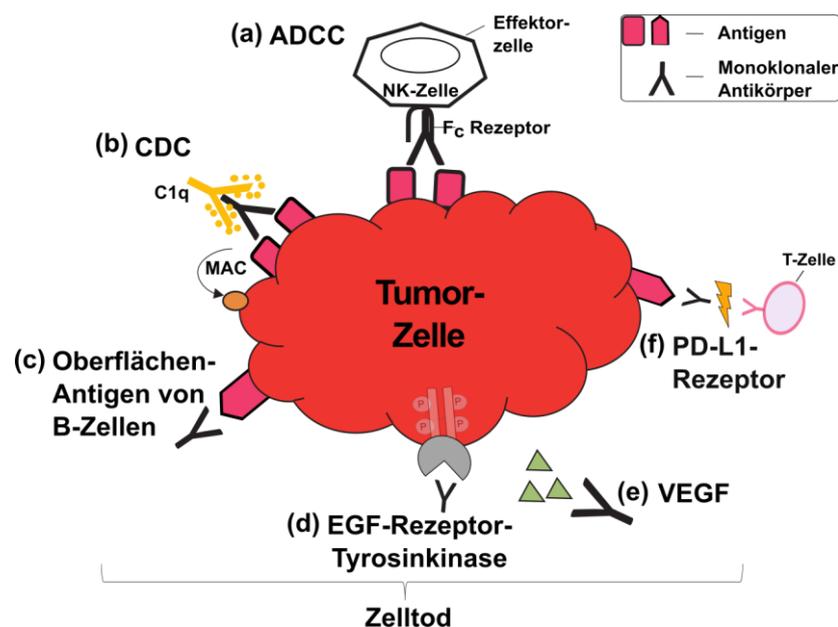


Abbildung 2: Auswahl verschiedener Wirkmechanismen monoklonaler Antikörper nach Lee et al. (2018)⁵ und Freissmuth et al. (2020)⁴

Durch die Bindung eines monoklonalen Antikörpers an sein auf einer Tumorzelle befindliches Antigen werden verschiedene Immunzellen, wie beispielsweise Natürliche Killerzellen (NK-Zellen), angelockt, die eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Abb. 2a) bewirken.^{3,4} Dies wiederum resultiert im Untergang der Tumorzelle (Lyse).³ Ein weiterer indirekter Effekt der Antigen-Antikörper-Bindung an die Tumorzelle ist die komplementabhängige Zytotoxizität (Abb. 2b).^{3,4} Das Komplementsystem, welches zur unspezifischen Immunabwehr gehört, erkennt den an die Tumorzelle gebundenen Antikörper und aktiviert die Komplementkaskade.^{3,4} Am Ende dieser Kaskade steht der Membran-

Angriffs-Komplex (*membrane attack complex*, MAC), durch welchen über Porenbildungen in der Zellmembran schließlich eine Zellyse bewirkt wird.³ Sowohl die ADCC als auch die CDC werden von einer Vielzahl von Antikörpern als zusätzlicher Wirkmechanismus ausgelöst.³⁻⁵ Die weiteren, direkten Wirkmechanismen unterscheiden sich je nach Antikörperart.³ So gibt es beispielsweise antilymphozytäre Antikörper (Abb. 2c), deren Zieltarget durch bestimmte Oberflächenantigene von B-Lymphozyten gebildet wird.⁴ An dieser Stelle ist der in 2.1 erwähnte monoklonale Antikörper Rituximab exemplarisch zu nennen, welcher an das CD20-Antigen bindet.⁷ CD20 wird auch auf der Oberfläche maligner Lymphomzellen verstärkt exprimiert und eine Bindung durch Rituximab führt zu einer Induktion der Apoptose.^{4,7} Zusätzlich bewirkt Rituximab über die ADCC und CDC eine Zellyse.^{4,7} Darüber hinaus können monoklonale Antikörper als Hemmer der in 2.1.1 aufgeführten Tyrosinkinase-Rezeptoren (Abb. 2d) wirken, wobei dies vorwiegend den epithelialen Wachstumsrezeptor (*epithelial growth factor*, EGFR) betrifft.³ Im Gegensatz zu den *Small Molecules* erfolgt die Bindung der Antikörper über die extrazelluläre Domäne des Rezeptors.³ Der EGF-Rezeptor findet sich in einer Vielzahl von Tumorzellen in hoher Dichte wieder und führt zu einer unkontrollierten Zellproliferation.^{3,4} Ein Beispiel für einen solchen Wirkmechanismus ist der für die Therapie bestimmter Kolorektalkarzinome zugelassene monoklonale Antikörper Cetuximab¹⁷, der sowohl allein als auch in Kombination mit Zytostatika eine hohe Wirksamkeit zeigt. Durch seine Bindung an den EGF-Rezeptor kommt es zur Blockade nachgeschalteter Signalkaskaden, was wiederum in einer Hemmung des Zellwachstums sowie der Metastasierung führt.^{3,4,17} Eine antikörpervermittelte Hemmung von Tyrosinkinase-Rezeptoren kann allerdings auch indirekt über eine Hemmung des aktivierenden Wachstumsfaktors (Abb. 2e) erfolgen.⁴ Dies erfolgt in erster Linie über die Hemmung des Endothelwachstumsfaktors (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), der den entsprechenden Rezeptor aktiviert.⁴ VEGF-Rezeptoren sind essenziell für die Bildung neuer Blut- und Lymphgefäße und somit für den Tumorstoffwechsel von zentraler Bedeutung.^{3,4} Eine VEGF-Hemmung, beispielsweise durch den Antikörper Bevacizumab¹⁸, verhindert die Aktivierung des VEGF-Rezeptors mitsamt der nachgeschalteten Signalkaskaden und resultiert folglich in einer Reduktion der Tumolvaskularisation und des Tumorwachstums.⁴ Bevacizumab verfügt über ein breites Anwendungsspektrum und ist für die Kombinationstherapien verschiedener Tumoren zugelassen.^{3,4} Eine weitere Gruppe monoklonaler Antikörper bilden die Checkpoint-Inhibitoren (Abb. 2f), die eine immunologische Wirkung vermitteln und in den vergangenen Jahren die Therapie vieler fortgeschrittener Tumorerkrankungen revolutioniert haben.^{4,11,19,20} Im zellulären Immunsystem existieren verschiedene, so genannte Checkpoints, die für die Steuerung von Immunreaktionen essenziell sind. Bei diesen Checkpoints handelt es sich um Rezeptoren auf der Oberfläche bestimmter Immunzellen, den T-Zellen.^{4,21} Binden diese Rezeptoren an ihren passenden Liganden, wird die Aktivität der T-Zellen unterdrückt.⁴ Einer dieser T-Zell-

Rezeptoren ist der PD-1 Rezeptor, der im physiologischen Zustand an den Liganden PD-L1 bindet.^{4,21} Manche Tumoren exprimieren allerdings ebenfalls PD-L1 auf ihrer Oberfläche, um sich vor T-Zellen zu schützen und so dem Immunsystem zu entfliehen.⁴ Checkpoint-Inhibitoren, wie beispielsweise der monoklonale Antikörper Nivolumab, binden an PD-L1 auf Tumorzellen und ermöglichen so dem Immunsystem, den Tumor wieder zu attackieren.^{4,20,21} Ein weiterer, in Abbildung 2 nicht aufgeführter Mechanismus, ist die Kopplung monoklonaler Antikörper an Toxine oder Radionuklide.³ Die Auffindung der Tumorzelle wird dabei durch den Antikörper gewährleistet, während die Abtötung durch die funktionale Komponente erfolgt.^{3,4}

2.2 Therapienebenwirkungen

Im Gegensatz zur zytostatischen Chemotherapie richten sich *Targeted Therapies* nicht gegen schnell teilende Zellen generell, sondern gegen spezifische molekulare Zielstrukturen, die von vielen Tumorzellen in besonderem Maße exprimiert werden.⁴ Diese Zielstrukturen kommen jedoch auch häufig in nicht-tumorösen Zellen vor.^{4,22} Folglich liegt es nahe, dass auch eine *Targeted Therapy*, wenn auch in geringerem Ausmaß, mit zahlreichen systemischen Nebenwirkungen einhergehen kann.^{3,4,22}

Sowohl *Small Molecules* als auch monoklonale Antikörpern gehen oftmals mit allgemeinen Unverträglichkeiten wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Arthralgien einher.^{13,19,23,24} Auch organspezifische Nebenwirkungen wie eine Herzinsuffizienz oder periphere Neuropathie werden in einigen Fällen durch eine *Targeted Therapy* hervorgerufen.⁴ Letztere tritt beispielsweise in bis zu 30 % der mit Pertuzumab behandelten Patienten auf.²⁴ Weitere häufige Nebenwirkungen sind kutane Manifestationen sowie die VEGF-Inhibitor-assoziierte Hypothyreose.²⁵ Zudem muss bedacht werden, dass ein Großteil der Patienten zusätzlich eine chirurgische Therapie, Chemotherapie und/oder Strahlentherapie erhält, wodurch sich das Nebenwirkungsspektrum entsprechend erweitert.³ Ein Beispiel hierfür ist die postoperative Inkontinenz urogenitaler und gynäkologischer Tumoren, welche zudem häufig eine ausgeprägte psychosoziale Belastung zur Folge hat.²⁶ Eine der häufigsten Nebenwirkungen der onkologischen Therapie ist jedoch die Krebs-assoziierte, chronische Erschöpfung (*Cancer Related Fatigue*, CRF), welche multifaktoriell bedingt ist und zu einem der belastendsten Symptome onkologischer Patienten zählt.²⁷ Ihr ist daher das folgende Unterkapitel gewidmet.

2.2.1. Cancer Related Fatigue (CRF)

Die Krebs-assoziierte, chronische Erschöpfung ist inzwischen als eine der häufigsten und belastendsten Nebenwirkungen einer Tumorerkrankung oder ihrer Therapie anerkannt.²⁸ Sie kann sowohl vor, während als auch noch Jahre nach Abschluss der medizinischen Therapie auftreten und geht meist mit einer signifikanten Minderung der Lebensqualität einher.^{27,29,30} Im Rahmen einer *Targeted Therapy* tritt sie sowohl unter der Behandlung mit *Small Molecules* als auch mit monoklonalen Antikörpern auf, wobei ihre Prävalenz wirkstoffabhängig mit

30 – 60 % angegeben wird.^{13,14,19,24,31–33} Eine CRF kann ein Risikofaktor für eine geringere Überlebensdauer sein, wobei das klinische Erscheinungsbild von Person zu Person zum Teil erheblich variiert.³⁰ Folglich ist eine genaue Kenntnis der Symptome, Ursachen, Diagnostik und Therapie von erheblicher Relevanz.

Klinik

Die Krebs-assoziierte Fatigue wird unter anderem als subjektives Gefühl einer persistierenden körperlichen sowie emotionalen und/oder kognitiven Erschöpfung definiert, welches sich, im Gegensatz zur Müdigkeit gesunder Personen, nicht durch Ruhe lindern lässt und zudem als wesentlich schwerer und belastender erlebt wird.²⁸ Neben einem generalisierten körperlichen Schwächegefühl fühlen sich Betroffene oftmals nicht mehr in der Lage, alltäglichen Dingen wie Spazierengehen, Haushaltsarbeiten oder der Essenszubereitung nachzugehen.³⁴ Im Vergleich zu Depression, Tumorschmerz und Übelkeit wird Fatigue als die Nebenwirkung mit dem größten Beeinträchtigungs- und Belastungsgrad empfunden.³⁴ Eine starke Fatigue-Symptomatik kann einen vorzeitigen Therapieabbruch auslösen.²⁹ Auch eine reduzierte Gedächtnisleistung sowie verminderte Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeiten sind typische Auswirkungen der CRF, die häufig zusätzlich mit Interessensverlust und Traurigkeit einhergeht.^{30,34} Die multidimensionale Symptomatik kann sich in allen Lebensbereichen manifestieren und stellt einen permanenten Stressor dar.³⁵ So führt sie in manchen Fällen dazu, dass Betroffene innerhalb ihrer Familie nicht mehr ihre gewohnten Rollen einnehmen können, sodass diese neu erarbeitet werden müssen.³⁵ Auch ein sozialer Rückzug ist oftmals die Folge.^{28,35} Darüber hinaus besteht das Risiko einer über einen längeren Zeitraum bestehenden Arbeitsunfähigkeit, da Betroffene meist weniger belastbar sind.^{28,34} Dies wiederum resultiert in finanziellen Schwierigkeiten und erhöht die Gesamtbelastung weiter.^{28,34}

Ätiologie

Die multikausale Entstehung der CRF ist bedingt durch ein Zusammenspiel verschiedener biologischer Mechanismen sowie einer Vielzahl multidimensionaler Faktoren.^{30,36}

Die pathophysiologischen Mechanismen sind dabei noch nicht vollends verstanden und weiterhin Gegenstand der Forschung, jedoch liegen verschiedene Erklärungsansätze vor.^{29,30} Der am häufigsten in Betracht gezogene Mechanismus mit der größten Evidenz liegt in der Dysregulation proinflammatorischer Zytokine, wie beispielsweise IL-1, IL-6 oder TNF- α .³⁰ Diese Zytokine können über verschiedene neuronale Signalwege die Symptome der Fatigue hervorrufen und wurden in mehreren Studien bei Patienten mit CRF in erhöhter Konzentration nachgewiesen.^{37,38} Ihre erhöhte Produktion wird durch den Tumor selbst oder als Reaktion auf die Tumorthherapie begründet; allerdings besteht diese entzündliche Reaktion in einigen Fällen auch noch längere Zeit nach Abschluss der Behandlung fort.³⁰ Darüber hinaus haben Zytokine Auswirkungen auf den Fett- und Eiweißstoffwechsel, was wiederum den Abbau von Muskelmasse und Energiereserven zur Folge hat.²⁹ Auch ein Zusammenhang mit reaktivierten

Herpesviren sowie molekularen Prozessen wird diskutiert.³⁰ Weitere Erklärungsansätze betreffen Störungen des hypothalamisch-hypophysären Regelkreises, die über eine Dysregulation der adrenalen Cortisol-Produktion zur erhöhten Entzündungsaktivität beitragen. Die daraus resultierenden abnormen Muster von Cortisolspitzen und -abfällen führen zur weiteren Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.³⁰ Schließlich werden auch Störungen des Adenosintriphosphat (ATP)-Stoffwechsels und die damit verbundene Muskelatrophie sowie Störungen des zirkadianen Rhythmus und des serotonergen Systems diskutiert²⁹ Darüber hinaus existieren multiple demographische, psychosoziale und krankheitsbezogene Einflussfaktoren, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Manifestation einer CRF assoziiert sind und zum Teil behandelt werden können.^{28,30} Hierzu zählen unter anderem eine verminderte physische Aktivität, Schlafstörungen und Komorbiditäten, wie zum Beispiel eine begleitende Herzinsuffizienz, Depression oder Hypothyreose.^{28,36} Aber auch die durch die Tumorerkrankung selbst ausgelösten Faktoren, wie eine B-Symptomatik, Schmerzen oder eine Anämie begünstigen das Auftreten einer CRF.²⁸ Zudem reduzieren die meisten Betroffenen während und nach der onkologischen Therapie ihr körperliches Aktivitätslevel, was wiederum einen Verlust an Kondition nach sich zieht und den Bewegungsmangel weiter verstärkt. Der hieraus resultierende Verlust von Muskelkraft und -masse führt zu weiterer körperlicher Schonung, sodass sich schließlich ein Teufelskreis aus Bewegungsmangel, Verlust von Muskulatur und Kondition sowie rascher körperlicher Erschöpfung entwickelt, der zur Persistenz der Symptomatik führt.³⁰ Eine Zusammenfassung der pathophysiologischen Prozesse sowie der behandelbaren Einflussfaktoren der CRF ist in Abbildung 3 dargestellt.

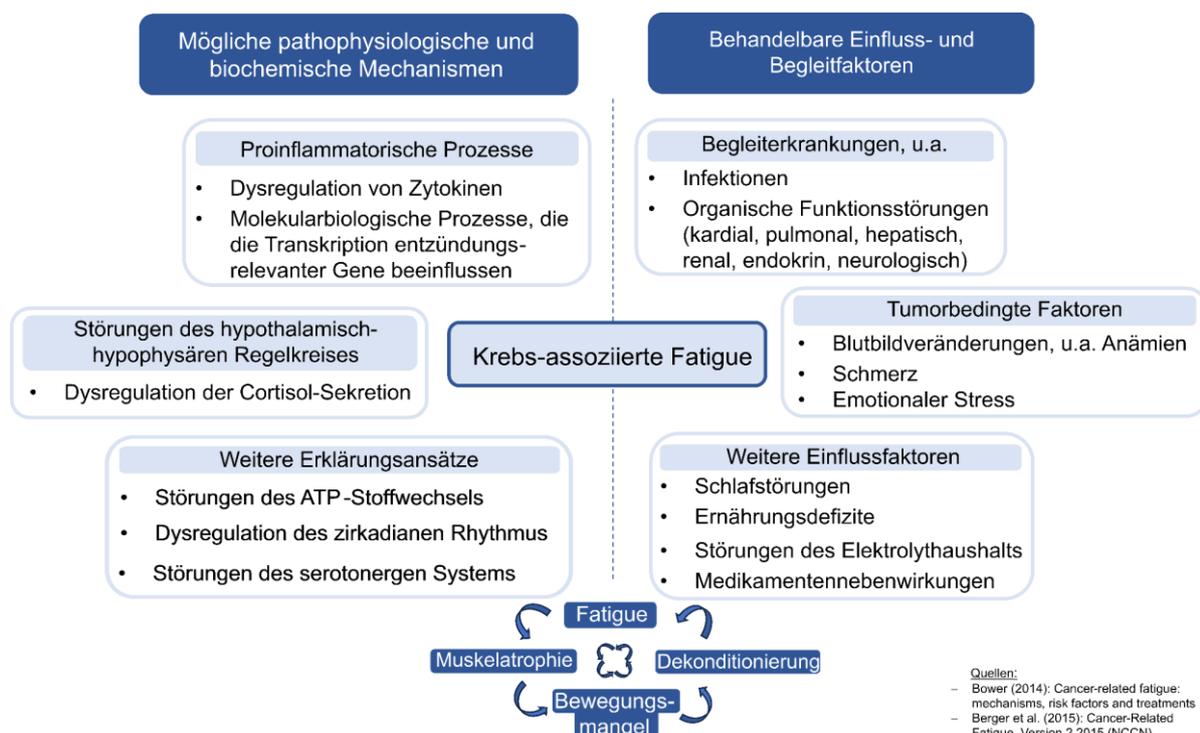


Abbildung 3: Auswahl möglicher pathophysiologischer Mechanismen und Begleitfaktoren der CRF

Diagnostik

Trotz ihrer hohen Prävalenz ist die tumorassoziierte Fatigue weiterhin eine überwiegend unterdiagnostizierte und untertherapierte Erkrankung.²⁸ Nicht selten ist dem behandelnden medizinischen Personal das mögliche Ausmaß der Fatigue nicht hinreichend bewusst, sodass die Symptome nicht ausreichend erfragt werden.³⁴ Doch auch von Seiten der Patienten werden die Beschwerden oftmals nicht angesprochen, sondern als unvermeidliche und unbehandelbare Nebenwirkung der Erkrankung gewertet und hingenommen.³⁴ In den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zur Krebs-assoziierten Fatigue wird daher empfohlen, jeden Patienten zu Beginn sowie regelmäßig im weiteren Verlauf der Erkrankung nach Müdigkeits- und Erschöpfungssymptomen zu befragen. Hierfür soll eine numerische Skala von Null bis Zehn genutzt werden, wobei ein Wert von vier bereits einer mittelschweren Fatigue entspricht und eine erweiterte Diagnostik zur Folge haben sollte.²⁸ Zur Diagnosestellung werden oftmals Messinstrumente in Form von standardisierten Fragebögen genutzt.³⁹ Hierzu liegen sowohl verschiedene unidimensionale als auch multidimensionale Fragebögen zur Erfassung der Symptomatik vor.³⁹ Zusätzlich können die von der American Fatigue Coalition vorgeschlagenen ICD-10-Kriterien zur Diagnosestellung der Krebs-assoziierten Fatigue hinzugezogen werden (siehe Appendix 1).⁴⁰

Therapie

Zur Therapie der CRF liegen verschiedene kausale und symptomatische Therapieoptionen vor.²⁸ Bei bestehenden behandelbaren Ursachen, wie beispielsweise einer zugrundeliegenden Anämie, vorliegenden Elektrolytverschiebungen oder Komorbiditäten, werden diese entsprechend behandelt.²⁸ Die symptomatische Behandlung lässt sich in die medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie einteilen.²⁸⁻³⁰ Medikamentös können Psychostimulanzien wie Methylphenidat erwogen werden, wobei diese in Deutschland jedoch dem Off-Label-Use unterliegen.⁴¹ Auch unter Dexamethason scheint es zu einer Reduktion der Fatigue-Symptomatik zu kommen.^{28,30} Auf nicht-medikamentöser Seite sind insbesondere körperliche Aktivität sowie psychosoziale Interventionen, wie beispielsweise Psychoedukation, Programme zur Stressbewältigung und die kognitive Verhaltenstherapie zu nennen.^{29,30} Eine 2017 veröffentlichte Metaanalyse⁴², die 113 randomisiert-kontrollierte Interventionsstudien einschloss, verglich die häufigsten Therapieoptionen der Krebs-assoziierten Fatigue miteinander und untersuchte sie hinsichtlich ihrer Effektivität. Hierbei zeigte sich, dass die größten Verbesserungen der CRF-Symptomatik unter körperlicher Aktivität und psychologischen Interventionen sowie unter deren Kombination erzielt wurden. Allerdings wurde auch ein Unterschied des Interventionseffektes in Bezug auf die Therapiephase festgestellt. Während Patienten nach Therapieende insbesondere von psychologischen sowie kombiniert psychologisch-bewegungstherapeutischen Interventionen profitierten, zeigten sich während der Behandlungsphase bewegungstherapeutische Interventionen am effektivsten.⁴²

2.2.2. Beeinflussung der Lebensqualität

Der Erfassung und dem Erhalt der Lebensqualität werden in der Onkologie heutzutage eine zunehmende Bedeutung beigemessen.^{43,44} Zwar herrscht weiterhin Uneinigkeit bezüglich der genauen Begriffsdefinition, jedoch besteht Konsens hinsichtlich der drei zentralen Kernelemente, die die Lebensqualität ausmachen⁴⁵:

1. Multidimensionalität, die das emotionale, psychische und physische Wohlbefinden des Patienten umfasst.⁴⁵
2. Subjektivität, die sich in erster Linie auf die Wahrnehmung des Patienten stützt.⁴⁵
3. Dynamik, da es sich bei der Bewertung der Lebensqualität um einen nicht-statischen Prozess handelt, der sich im Laufe des Lebens stets ändern kann.⁴⁵

Die Diagnose einer schwerwiegenden Erkrankung wie Krebs stellt für Patienten eine enorme Herausforderung dar, deren Bewältigung zu Beginn oftmals unmöglich erscheint.⁴³ Sowohl die Krankheit als auch ihre Therapie werden dabei zumeist als krisenhafte Situation erlebt.^{43,44} Doch auch nach der Erstbehandlung kommt es bei Krebsüberlebenden infolge von anhaltenden Nebenwirkungen wie Fatigue, Schlafproblemen, psychischen Belastungen, Schmerzen, körperlichen Funktionsstörungen und kognitiven Einschränkungen oftmals zu einem erheblichen Leidensdruck.⁴⁶ Beispielsweise treten affektive Störungen wie eine Depression bei mehr als einem Drittel aller Krebsüberlebenden auf und führen so zu relevanten Einbußen in der Lebensqualität.⁴⁷

Vor dem Hintergrund der *Targeted Therapies* muss außerdem der zum Teil lange Therapiezeitraum berücksichtigt werden, der zusätzliche Herausforderungen mit sich bringt. Die Dauer einer *Targeted Therapy* kann je nach Tumorart und -stadium, Therapiephase, Wirkstoff, Nebenwirkungen und Therapieansprechen variieren. Meist erfolgt sie jedoch über einen Zeitraum von mehreren Monaten bis hin zu Jahren und in manchen Fällen auch lebenslang.^{9,19,48} Beispielsweise wird eine Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren häufig auf unbestimmte Zeit fortgesetzt und wenngleich es im Therapieverlauf oftmals zu einer Besserung der Nebenwirkungen kommt, so bleiben diese dennoch mindestens 24 Monate nach Therapiebeginn bestehen.^{48,49} In der Folge kann es zu Beeinträchtigungen des Alltags und sozialem Rückzug kommen.⁴⁹ Doch auch die weiterhin notwendigen, häufigen Arzt- und Krankenhausbesuche können zeit- und energieaufwändig sein und zusätzlichen Stress verursachen.⁵⁰ Beispielsweise erfolgt die Behandlung mittels monoklonaler Antikörper als zyklische intravenöse Infusionstherapie.¹⁷ Diese Rahmenbedingungen sowie die zahlreichen genannten Faktoren schaffen daher für viele Patienten eine permanente Stresssituation und münden schließlich in eine signifikante Minderung der Lebensqualität.^{43,48,49}

2.3 Körperliche Aktivität bei onkologischen Patienten

Noch bis in die 1990er Jahre wurde onkologischen Patienten von behandelnden Ärzten und Therapeuten zu körperlicher Schonung geraten.⁵¹ Doch auch in der heutigen Zeit kommt es weiterhin vor, dass medizinisches Personal, die Patienten selbst oder deren Familien einer Bewegungstherapie nach wie vor kritisch gegenüberstehen.⁵¹ Dabei ist körperliche Inaktivität mit etlichen Risiken verbunden, wie einem vermehrten Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen, Muskelschwund sowie einer Abnahme von Knochendichte und körperlichen Ressourcen.^{52,53} Zusätzlich kommt es meist zu einer Verschlimmerung der durch die onkologische Therapie bedingten Nebenwirkungen.⁵¹ Darüber hinaus ist physische Inaktivität, die in Studien oftmals unter anderem durch eine vermehrte Sitzzeit erfasst wird, mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert.⁵⁴ Eine Sitzzeit von mehr als sechs bis acht Stunden pro Tag gilt zudem als Risikofaktor für eine erhöhte krebsspezifische Mortalität.^{55,56}

In den vergangenen Jahren haben zahlreiche Studien gezeigt, dass körperliche Aktivität bei Krebspatienten eine sinnvolle Ergänzung zur onkologischen Standardtherapie darstellt.^{42,57–60} Beispielsweise wurden in frühen Krebsstadien einiger Krebsarten, wie Brust- oder Prostatakrebs, durch frühzeitig integrierte und regelmäßige körperliche Bewegung geringere Mortalitätsraten erzielt.⁶¹ Des Weiteren ergeben sich für die Patienten sowohl vor, während als auch nach der Therapie zahlreiche Vorteile hinsichtlich der tumor- und therapiebedingten physischen und psychischen Nebenwirkungen.⁵² Bewegungstherapeutische Interventionen helfen den Patienten in allen Therapiephasen bei der emotionalen und physischen Bewältigung ihrer Erkrankung.^{52,62} Vor der Behandlungsphase können sie zudem dazu beitragen, eine Verbesserung der körperlichen Verfassung zu erreichen, sodass komplexe Therapien wie Lungenoperationen oder kardiotoxische Chemotherapien überhaupt erst durchgeführt werden können.⁵² Sowohl während als auch nach der aktiven Behandlungsphase werden mithilfe von körperlicher Aktivität die physische Leistungsfähigkeit der Patienten aufrecht erhalten oder wiederhergestellt sowie einem Muskelabbau und Gewichtsverlust entgegengewirkt.⁵² Auch spielt hierbei das Nebenwirkungsmanagement eine relevante Rolle. Der Nutzen von Bewegungstherapie bei der Verminderung von Depression, Angst und Fatigue ebenso wie eine Steigerung körperlicher Funktionen sowie der Lebensqualität wurde bereits durch multiple Studien hinreichend belegt.^{57,59,61,63,64} Zusätzlich gibt es eindeutige Hinweise darauf, dass sich sekundäre Lymphödeme bei Brustkrebspatientinnen, Chemotherapie-induzierte Polyneuropathien und postoperative Inkontinenzen urogenitaler Tumore durch gezielte bewegungstherapeutische Maßnahmen verbessern lassen.^{65–67}

Die zugrunde liegenden molekularbiologischen Mechanismen sind dabei bislang noch nicht hinreichend geklärt, allerdings muss bedacht werden, dass deren Erforschung sich in Humanstudien methodisch schwierig gestaltet. Im Tiermodell wurde jedoch nachgewiesen, dass durch regelmäßige körperliche Aktivität die Zellproliferation reduziert und

Tumorsuppressorgene sowie die Apoptose im Tumorgewebe aktiviert werden.^{52,54} Auch häufen sich die Belege für einen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität, Verminderung inflammatorischer Prozesse und einem Rückgang der Tumorprogression.^{52,54} Inflammation wird, wie in 2.2.1 erwähnt, insbesondere bei der Entstehung der Krebs-assoziierten Fatigue eine maßgebliche Rolle zugesprochen, sodass dies als ein möglicher Erklärungsansatz für die Wirksamkeit angesehen wird.^{30,68} Da die CRF jedoch multifaktoriell bedingt ist, ist auch die Modulierung der physischen, kognitiven, psychosozialen und verhaltensbezogenen Mechanismen von Bedeutung.³⁰ Regelmäßige körperliche Bewegung kann den Patienten dabei helfen, aus dem in 2.2.1 beschriebenen Teufelskreis aus Inaktivität, Muskelabbau, Dekonditionierung und Erschöpfung auszubrechen. Über die durch körperliches Training vermittelte Ausschüttung von Endorphinen, die mentale Ablenkung und häufigen sozialen Interaktionen werden zudem die Stimmung verbessert, die Fatigue-Symptomatik vermindert und das Wohlbefinden sowie die Lebensqualität gesteigert.^{30,52,59,69} Darüber hinaus kann regelmäßige Bewegung über eine Modulation des Schlaf-Wach-Rhythmus zu einer Verbesserung der Schlafqualität beitragen, wodurch wiederum Müdigkeitssymptome reduziert und kognitive Funktionen gesteigert werden können.^{70,71}

2.3.1. Individualisierte Bewegungstherapie

Angesichts der stetig zunehmenden Relevanz von körperlicher Bewegung bei onkologischen Patienten hat der internationale und multidisziplinäre Roundtable des American College of Sports Medicine (ACSM), basierend auf aktuellen randomisiert-kontrollierten Studien und Metaanalysen, einen Leitfaden für bewegungstherapeutische Empfehlungen bei Krebspatienten entwickelt.⁶¹ Zwar gilt körperliche Aktivität grundsätzlich für alle onkologischen Patienten als sicher und empfehlenswert, allerdings müssen die Bewegungsprogramme aufgrund häufiger Komorbiditäten, therapie- und krebsspezifischer Nebenwirkungen sowie der jeweiligen körperlichen Verfassung des Patienten individualisiert konzipiert werden.⁷² Geschultes bewegungstherapeutisches Personal ist für einen komplikationslosen Ablauf daher unabdingbar.⁶¹ Die Therapeuten müssen Kenntnis über Tumorart, -stadium und -therapie haben sowie begleitende Symptome und Nebenwirkungen erfassen.⁶¹ Zusätzlich muss, vor dem Hintergrund der zahlreichen Tumorarten und umfangreichen Therapienebenwirkungen, die medizinische Unbedenklichkeit für die Durchführung einer Bewegungsintervention gewährleistet und entsprechend bescheinigt sein.^{61,72} Angesichts dieser Rahmenbedingungen wird bereits ersichtlich, dass oftmals eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Sporttherapeuten und Onkologen erforderlich ist.⁶¹ Hinsichtlich des Zeitrahmens des Programms wird eine Mindestdauer von zwölf Wochen als Richtwert empfohlen, wobei die Häufigkeit des Trainings zwei- bis dreimal pro Woche betragen soll.^{61,72} Im Idealfall findet das Training zudem als kombiniertes Ausdauer- und Krafttraining unter

Supervision der Bewegungstherapeuten statt, da sich dies als effektiver im Vergleich zu unbeaufsichtigtem Training erwiesen hat.^{61,72-74}

Für ein erfolgreiches Nebenwirkungsmanagement ist es allerdings notwendig, die Intensitäten und das Trainingskonzept gezielt auf die jeweiligen Symptome anzupassen.⁶¹ In Bezug auf die Krebs-assoziierte Fatigue bedeutet dies, dass eine stärkere Fatigue eine geringere Trainingsintensität zur Folge haben soll.⁶⁸ McNeely und Courneya formulierten hierzu die in Tabelle 1 dargestellten Trainingsempfehlungen. Diese orientieren sich an der Stärke der Fatigue, welche anhand einer Visuellen Analogskala (VAS) von Null bis Zehn beurteilt wird⁶⁸.

Tabelle 1: Trainingsempfehlungen bei Krebs-assoziiertes Fatigue⁶⁸.

Fatigue-Status	Ausdauertraining	Krafttraining
Leichte Fatigue ($< 3/10$ VAS)	Progressives aerobes Ausdauertraining, 20-30 min je Trainingseinheit, bei 60-80 % der maximalen Herzfrequenz, 3-5 Tage pro Woche.	8-10 Übungen für die großen Muskelgruppen der oberen und unteren Extremität und des Rumpfes. Widerstand: 60-80 % des 1RM ^a ; 1-2 Sätze zu je 8-12 Wiederholungen; 2-3 Tage pro Woche.
Moderate Fatigue (4-6/10 VAS)	Zunehmende Steigerung des Trainingsumfangs von 5-10 min je Trainingseinheit; Steigerung bis 60-80 % der maximalen Herzfrequenz. Zunächst die Trainingsdauer erhöhen, danach erst die Intensitäten.	8-10 Übungen für die großen Muskelgruppen der oberen und unteren Extremität und des Rumpfes. Widerstand: geringe Intensität (30-50 % des 1RM); 1-2 Sätze zu je 10-15 Wiederholungen; langsame Steigerung bis zu 60-70 % des 1RM.
Starke Fatigue ($> 7/10$ VAS)	Geringe Intensitäten (z.B. Walking/ Radfahren in mehreren über den Tag verteilten 5-10-minütigen Einheiten) bis die empfohlene Gesamtdauer erreicht ist. Moderates Intervalltraining wird für die Patienten empfohlen, die keine Dauerbelastung durchhalten können.	Beginn eines Trainings ohne Widerstand (gegen die Schwerkraft). Bei Toleranz langsame Steigerung mit Hinzunahme von Gewichten.

^a Das one-repetition-maximum (1RM) stellt den Goldstandard zur Bestimmung der Muskelkraft dar und wird definiert als das maximale Gewicht einer Übung, welches nur einmal vollständig gehoben werden kann⁷⁵.

Das Bewegungsprogramm soll dabei als Teil eines multidisziplinären Ansatzes erstellt werden. Zudem werden die Energiebilanz sowie die Häufigkeit und Intervalle der Aktivitäten überwacht. Des Weiteren ist ein Monitoring der Fatigue-Entwicklung während und nach dem Training wichtig, um Erschöpfungszustände zu vermeiden. Bei moderater bis starker Fatigue wird häufig zudem mit einem Krafttraining begonnen, um zunächst eine Verbesserung von Muskelkraft und -ausdauer zu erreichen.⁶⁸

2.3.2. Die Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie (OTT) als Versorgungsstruktur

Um die zahlreichen Erkenntnisse aus der Forschung in die Praxis zu übertragen, bedarf es standardisierter Therapiekonzepte.⁷⁶ Zu diesem Zweck wurde 2012 am Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) der Uniklinik Köln das Modellprojekt der Onkologischen Trainingstherapie (OTT) gegründet.⁷⁷ Diese wurde von der Uniklinik Köln in Kooperation mit der Deutschen Sporthochschule Köln initiiert und ermöglicht es Krebspatienten, ein personalisiertes, regelmäßig evaluiertes und nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen entwickeltes Bewegungsprogramm unter therapeutischer Supervision zu absolvieren.⁷⁷ Das Angebot der OTT richtet sich dabei an Krebspatienten vor, während und nach der onkologischen Therapie, sofern diese eine medizinische Unbedenklichkeitsbescheinigung vorweisen können.^{76,77} Das genaue Konzept des Bewegungsprogramms wird als Bestandteil der Methodik in Kapitel 3.1 näher vorgestellt. Das langfristige Ziel der OTT ist es, die Bewegungstherapie, ähnlich wie die Psychoonkologie, als ubiquitär in Deutschland verfügbare und bedarfsadaptierte Ressource in die onkologische Standardtherapie zu implementieren.⁷⁶ Um dieses Vorhaben zu realisieren, wurde die OTT als das in Abbildung 4 dargestellte multidimensionale Konzept etabliert, welches Versorgung, Wissenschaft und Lehre vereint.⁷⁷

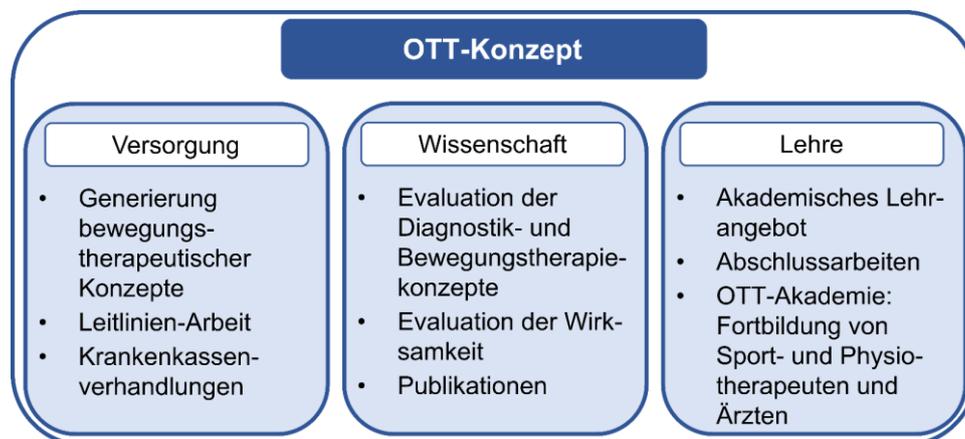


Abbildung 4: OTT-Konzept nach Niels et al. 2018⁷⁷

In diesem Zusammenhang ist die OTT maßgeblich an der Erstellung der sich aktuell im Entwicklungsprozess befindlichen ersten S3-Leitlinie zur „Bewegungstherapie bei onkologischen Erkrankungen“ beteiligt.⁷⁸ Für eine langfristige flächendeckende Versorgung bedarf es allerdings einer fortlaufenden Finanzierung sowie qualifiziertes Fachpersonal.^{76,77} Um diese Rahmenbedingungen zu schaffen, wurde im Rahmen des Projektes ein spezielles Fortbildungsprogramm implementiert, bei welchem Sport- und Physiotherapeuten sowie Ärzte die „OTT-Therapeuten“-Lizenz erhalten. Diese Lizenz wird von einigen Krankenkassen bereits anerkannt und ermöglicht bei gegebener medizinischer Indikation eine entsprechende Kostenübernahme der onkologischen Trainingstherapie.⁷⁷

2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Trotz der zahlreichen Studien, die den Einfluss körperlicher Aktivität zur Verbesserung von Fatigue und Lebensqualität bei onkologischen Patienten untersucht haben, beschränkt sich der Großteil der Daten auf Brust- oder Prostatakrebspatienten oder schließt in erster Linie Patienten unter Chemo- und/oder Strahlentherapie ein.^{27,63} Im Zusammenhang mit *Targeted Therapies* und Bewegungsinterventionen ist bislang nur wenig bekannt. Eine 2017 veröffentlichte Studie von Rosenberger *et al.* untersuchte den Effekt von Krafttraining bei mit Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelten Patienten. Hierbei zeigten sich Verbesserungen in der Muskelkraft, jedoch wurden keine positiven Effekte auf die Fatigue-Symptomatik oder die Lebensqualität festgestellt. Die Autoren sahen hierfür in den bereits hohen Baseline-Werten zur Lebensqualität vor Beginn der Intervention, der geringen Probandenzahl von 20 Patienten sowie der Beschränkung des Programms auf ein Krafttraining ohne aerobe Komponente eine mögliche Erklärung.⁷⁹ Eine weitere Studie von Hwang *et al.* befasste sich mit dem Einfluss eines intervallskalierten Ausdauertrainings auf mit TKIs behandelte Lungenkrebspatienten. Hierbei wurden sowohl physische Verbesserungen als auch eine Verminderung der Fatigue-Symptomatik festgestellt. Allerdings muss auch in dieser Studie die geringe Probandenzahl von insgesamt 24 Patienten sowie die Beschränkung auf Lungenkrebs als einzige Tumorentität berücksichtigt werden.⁸⁰ Sowohl die Studie von Rosenberger *et al.* als auch die Studie von Hwang *et al.* waren allerdings auf Tyrosinkinase-Inhibitoren limitiert, was folglich keine Gesamtbeurteilung des Effekts einer Bewegungstherapie unter mit *Targeted Therapies* behandelten Patienten zulässt.

Vor dem Hintergrund, dass das OTT-Programm aus einem individuell konzipierten, personalisierten und kombinierten Kraft- und Ausdauertraining besteht und auch zahlreiche Patienten unter einer *Targeted Therapy* an dem Programm teilgenommen haben, lässt sich folgende zentrale Fragestellung formulieren:

- 1) Ist ein unter realen Bedingungen durchgeführtes, supervidiertes und personalisiertes Kraft-Ausdauertraining im Rahmen des OTT-Programms wirksam, um bei Patienten unter einer *Targeted Therapy* die Symptomatik der Fatigue zu mindern und die Lebensqualität zu verbessern?

Angesichts dessen, dass bei einem unter realen Konditionen und über längere Zeit durchgeführten Bewegungsprogramm zudem nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle Patienten die empfohlene Trainingshäufigkeit von zwei bis drei Einheiten pro Woche erfüllen, jedoch einzelne Studien bereits unter geringeren Intensitäten Verbesserungen von Fatigue und Lebensqualität beobachten konnten^{63,81}, stellt sich zudem folgende Frage:

- 2a) Sind auch geringere Trainingsintensitäten hilfreich, um bei Patienten unter einer *Targeted Therapy* Verbesserungen in Fatigue und Lebensqualität zu erreichen?

Vor dem Hintergrund, dass die Bewegungstherapie zudem als potente Ressource zur psychosozialen Krankheitsbewältigung onkologischer Patienten gilt⁵², kommt zudem die Frage auf, ob sich dieser Effekt auch in dem Kollektiv der OTT-Teilnehmer unter einer *Targeted Therapy* reproduzieren lässt. Folglich lautet eine weitere Forschungsfrage:

2b) Kommt es unter der OTT-Intervention bei Patienten unter einer *Targeted Therapy* zu einem Rückgang psychischer Belastungen?

Um den Effekt der Bewegungsintervention nicht zu überschätzen, müssen allerdings weitere Einflussfaktoren mitberücksichtigt werden, allen voran Veränderungen im Bewegungs- und Sitzverhalten der Patienten abseits der OTT-Trainingsfläche, wodurch sich folgende Fragestellung formulieren lässt:

3a) Wird der Effekt der OTT-Intervention zur Verbesserung von Fatigue und Lebensqualität bei *Targeted Therapy* Patienten maßgeblich durch Veränderungen des allgemeinen Bewegungs- und Sitzverhaltens beeinflusst?

Schließlich stellt sich zudem die Frage, ob weitere mögliche Prädiktoren für den Erfolg der Bewegungsintervention existieren und welche Zusammenhänge zwischen einzelnen Variablen beobachtet werden können:

3b) Welche weiteren Faktoren können ermittelt werden, die einen potenziellen Einfluss auf den Effekt der Bewegungsintervention bei Patienten unter einer *Targeted Therapy* ausüben?

Zusammengefasst fokussiert sich die vorliegende Arbeit auf den Zusammenhang zwischen *Targeted Therapies* und einem kombinierten, unter realen Konditionen durchgeführten Kraft- und Ausdauertraining im Rahmen des OTT-Programms zur Verbesserung des Fatigue-Syndroms und der Lebensqualität bei Krebspatienten. Dazu werden mögliche Einflussfaktoren ermittelt und der Effekt der Bewegungsintervention dahingehend evaluiert.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Dissertationsarbeit ist Teil des 2012 am CIO gegründeten OTT-Modellprojektes der Uniklinik Köln in Kooperation mit der Deutschen Sporthochschule Köln. Zum besseren Verständnis der Methodik wird zunächst im Folgenden das Design der gesamten Studie vorgestellt.

Zwischen 2012 und 2020 nahmen 1788 onkologische Patienten während der Akutphase ihrer medizinischen Therapie und/oder im Rahmen der Nachsorge am OTT-Programm teil. Die Dauer der Intervention wurde dabei, den ACSM Guidelines⁶¹ entsprechend, auf mindestens zwölf Wochen veranschlagt und konnte im Fall einer weiterhin bestehenden medizinischen Indikation darüber hinaus verlängert werden. Medizinische Indikationen stellten dabei eine andauernde onkologische Therapie, anhaltende Nebenwirkungen sowie das Vorliegen einer palliativen Krebserkrankung dar. Das Training erfolgte personalisiert an Kraft- und Ausdauersportgeräten und wurde zusätzlich durch nebenwirkungsspezifische Übungsmodule ergänzt. Dabei wurde das Programm durch geschulte OTT-Bewegungstherapeuten begleitet und bei Bedarf angepasst. Zudem fanden in zwölfwöchigen Abständen Untersuchungstermine zu Ausdauerleistungsvermögen und Muskelkraft statt, bei denen eine zusätzliche Evaluation und Dokumentation der Intervention erfolgte. Bei der Onkologischen Trainingstherapie handelt es sich um ein unabhängig finanziertes, registriertes und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln befürwortetes Forschungsprojekt (N. 13–050), weshalb die Patienten bei Aufnahme in die OTT der Verwendung ihrer Daten für Forschungszwecke zustimmen. Die Daten für diese Interventionsstudie der OTT wurden prospektiv erhoben. Da es sich hierbei allerdings um Real World Data (RWD) handelt, die dementsprechend die realen Gegebenheiten abbilden sollen, wurden, neben der Bedingung mindestens einer durchgeführten Übungseinheit, keine weiteren Ein- und Ausschlusskriterien formuliert. Folglich erfolgte auch keine Randomisierung der Patienten.

3.1.1. Studienkollektiv

Das Studienkollektiv wird anhand der 1788 Patienten gebildet, die zwischen 2012 bis 2020 auf der Trainingsfläche der OTT in der Uniklinik Köln trainiert hatten. Hierbei konnten alle onkologischen Patienten, unabhängig von Prognose und Therapiestatus, teilnehmen, sofern keine medizinischen Kontraindikationen bestanden. Die Patienten mussten lediglich mindestens 18 Jahre alt sein, eine ärztliche Überweisung für die OTT sowie eine medizinische Unbedenklichkeitsbescheinigung vorweisen können. Von den 1788 Patienten hatte ein Teil allerdings nur am Anamnesegespräch oder nur an einem einzigen Untersuchungstermin teilgenommen. Folglich blieben diese Teilnehmer, für die aufgrund einer fehlenden Vergleichsreferenz keine Evaluation des Interventionseffektes möglich war, in der

vorliegenden Dissertationsarbeit unberücksichtigt. Aus den übrigen Teilnehmerdaten wurde das zu untersuchende Kollektiv der *Targeted Therapy* Patienten extrahiert und im weiteren Verlauf analysiert. Dieses belief sich schließlich auf 59 Patienten. Die genauen Schritte der Datenextraktion werden in 3.2.2 näher erläutert. Angesichts der fehlenden Randomisierung der Teilnehmer, wurden diese erst nachträglich anhand der Trainingsfrequenz in zwei Gruppen aufgeteilt. Da bereits in der gesamten OTT-Studienpopulation kaum Patienten die von der ACSM⁶¹ empfohlene Trainingsfrequenz von zwei- bis dreimal pro Woche erreichten, wurde im Hinblick auf die Gruppeneinteilung die Annahme getroffen, dass mit einer Trainingshäufigkeit von weniger als einem Mal pro Woche keine bis kaum Effekte erzielt werden. An diese Annahme angelehnt wurden Patienten, die regelmäßig und mindestens einmal pro Woche am Training teilgenommen haben, zur Interventionsgruppe zugeteilt. Die übrigen Patienten, die seltener als einmal pro Woche und somit unregelmäßig trainierten, bildeten die Kontrollgruppe.

3.1.2. Intervention

Das Bewegungsprogramm der OTT besteht aus einem personalisierten und auf aktuellen wissenschaftlichen Daten basierenden Kraft- und Ausdauertraining an Geräten. Dieses wird durch spezialisierte Sport- und Physiotherapeuten kontinuierlich begleitet.⁷⁶ Die Patienten werden dabei, gemäß den ACSM-Empfehlungen⁶¹, dazu ermutigt, zwei- bis dreimal pro Woche in der OTT zu trainieren. Bei Aufnahme in das Programm wird zunächst für jeden Patienten die individuelle Muskelkraft und Ausdauerleistungsfähigkeit ermittelt. Die Berechnung der Muskelkraft erfolgt dabei anhand des one-repetition-maximum, während die Ausdauerleistungsfähigkeit mittels Fahrradergometrie bestimmt wird. Anschließend findet eine Festlegung der Trainingsziele unter Berücksichtigung des individuellen Gesundheitszustandes statt. Auf diese Weise können Überlastungen vermieden und gleichzeitig, durch die geführte Bewegung an den Krafttrainingsgeräten, Fehlerquellen verringert werden. Zusätzlich wird das Trainingskonzept mithilfe der im Anamnesegespräch erhobenen Informationen zur onkologischen Therapie und bereits bestehenden oder im weiteren Verlauf zu erwartenden Therapienebenwirkungen angepasst und gegebenenfalls durch weitere Modulhalte ergänzt. Beispielsweise erhalten Patienten mit Chemotherapie-induzierter-Polyneuropathie (CIPN) ein zusätzliches Sensomotorik- oder Vibrationstraining, während für an Inkontinenz leidende Patienten ein Schließmuskeltraining konzipiert wird. Bei erhöhtem Risiko für eine Tumorkachexie, beispielsweise nach größeren tumorchirurgischen Eingriffen oder unter einer Hochdosis-Chemotherapie, wird das Kraft-Ausdauer-Training durch ein zusätzliches Hypertrophie-Training ergänzt. Letzteres erfolgt über die gezielte Einbeziehung exzentrischer Muskelkontraktionen, wodurch zusätzliche Muskelwachstumsreize generiert werden.⁷⁷ Patienten im Nebenwirkungsmodul Fatigue trainieren, je nach Schwere der Symptomatik, meist bei geringeren Intensitäten, um Überlastungen zu verhindern.⁷⁶ Hierbei wird sich an den in 2.3.1. behandelten Trainingsempfehlungen von McNeely und Courneya⁶⁸ zur Krebs-

assozierten Fatigue orientiert. In allen Nebenwirkungsmodulen erfolgt die Evaluation der jeweiligen Nebenwirkung mittels spezieller Assessments. Dies findet mithilfe von medizinischer Diagnostik, anhand von Fragebögen, oder, im Fall von Fatigue, mittels visueller Analogskala statt. Die Trainingsintensitäten werden anhand des Zyklus eingestellt, in dem der Patient trainiert. Es sind insgesamt drei Intensitätsstufen bzw. Zyklen vorgesehen, wobei stets individuell und je nach Modul durch die OTT-Therapeuten entschieden wird, ob und wann eine Steigerung auf die nächste Stufe erfolgt. Die Intensitätsstufen orientieren sich dabei an den individuell ermittelten Werten des 1RM sowie der Ausdauerleistungsfähigkeit in Watt (W). Ein schematischer Aufbau des OTT-Konzeptes inklusive einiger beispielhafter Nebenwirkungsmodule kann Abbildung 5 entnommen werden.

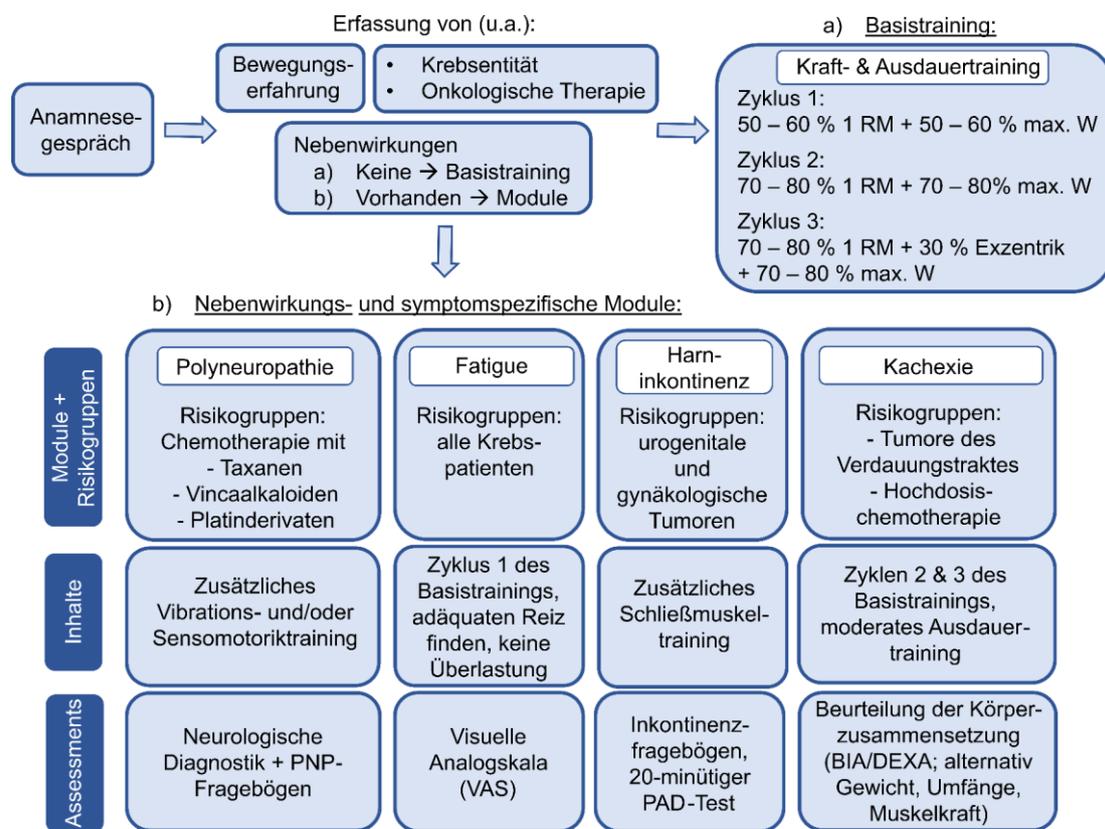


Abbildung 5: OTT-Programm nach Niels et al. 2018⁷⁷

Durch die kontinuierliche Begleitung des Bewegungsprogramms durch die OTT-Therapeuten kann jederzeit eine bedarfs- und patientenorientierte Anpassung der Trainingsintensitäten gewährleistet werden. Zusätzlich wird die Intervention für jeden Patienten in zwölfwöchigen Intervallen evaluiert und, im Falle einer weiteren Verlängerung des Programms, hinsichtlich Therapieänderungen, neu aufgetretener Nebenwirkungen, dem allgemeinen Gesundheitszustand und den Patientenbedürfnissen auf neue Ziele angepasst. Bei Programmbeendigung werden die Patienten bei der Suche nach einer wohnortsnahen Bewegungseinrichtung durch die OTT unterstützt oder andernfalls ein Übungsplan für eigenständiges Training kreiert.⁷⁷

3.1.3. Klinische Messinstrumente

Ein weiteres zentrales Element zur Evaluation des Bewegungsprogramms stellt das regelmäßige Ausfüllen von Fragebögen zu Lebensqualität, Fatigue, psychischer Belastung und körperlicher Aktivität durch die Patienten dar. Hierzu wurden die Patienten bei Aufnahme in die OTT sowie bei jeder der zwölfwöchigen Untersuchungstermine gebeten, die Fragebögen analog und dem aktuellen Befinden entsprechend auszufüllen. Eine Digitalisierung der Fragebögen erfolgte anschließend durch die OTT-Mitarbeiter. Da die Fragebögen Bestandteil der vorliegenden Arbeit sind, werden diese im Folgenden vorgestellt.

EORTC QLQ-C30

Der weltweit genutzte *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30* (EORTC QLQ-C30) stellt das in Europa meistgenutzte Instrument zur Lebensqualitätserfassung bei Krebspatienten dar.⁸² Der insgesamt 30 Fragen umfassende, vom Patienten selbst auszufüllende, Fragebogen ist aus mehreren Subskalen zusammengesetzt: fünf Funktionsskalen (körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion sowie die Rollenfunktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen), sechs Einzel-Item-Symptomskalen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe und finanzielle Probleme) sowie einer Skala zur globalen Lebensqualität (G-LQ). Letztere wird dabei auf einer siebenstufigen Likertskala erfasst, die übrigen Skalen bestehen aus einer vierstufigen Likertskala (überhaupt nicht – wenig – mäßig – sehr). Eine Darstellung des Fragebogens kann Appendix 2 entnommen werden. Zur Auswertung müssen die von den Patienten angegebenen Werte in eine Linearskala von 0 bis 100 transformiert werden. Hierbei bedeutet ein hoher Wert in den Funktionsskalen und der Skala zur globalen Lebensqualität ein hohes Funktionsniveau bzw. eine hohe globale Lebensqualität, während ein hoher Wert in den Symptomskalen einer hohen Belastung entspricht.⁸³ Zur besseren Gesamtbeurteilung können Summen-Scores gebildet und diese, analog zu den jeweiligen Subskalen, in Linearwerte transformiert werden. Auf diese Weise resultieren die beiden Scores der funktionsbezogenen (F-LQ) und der symptomorientierten Lebensqualität (S-LQ).⁸⁴ Der QLQ-C30 zeichnet sich durch seine mehrfach geprüfte, gute Validität und eine hohe Test-Retest-Reliabilität aus.^{85–87} Normwerte für die einzelnen Skalen liegen für die deutsche Allgemeinbevölkerung vor.⁸⁸

MFI-20

Der aus 20 Fragen bestehende *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI-20) ist ein standardisiertes Instrument zur Selbsteinschätzung und Beurteilung der krebsassoziierten Fatigue. Es beinhaltet fünf Subskalen zur Erfassung der multiplen Dimensionen der Fatigue: allgemeine, körperliche und mentale Fatigue sowie verminderte Motivation und Aktivität. Jede Subskala resultiert aus vier verschiedenen Fragen mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten. Höhere Werte gehen dabei mit einer stärkeren Fatigue-Ausprägung einher. Der bereits

mehrfach validierte Fragebogen verfügt über eine hohe interne Konsistenz mit einem Cronbach-alpha-Koeffizient von 0,84 sowie eine hohe Reliabilität.^{89,90} Die einzelnen Fatigue-Subskalen weisen eine positive Korrelation mit der Fatigue-Skala des EORTC QLQ-C30 auf.^{91,92} Darüber hinaus existieren für den MFI-20 Normwerte für die deutsche Allgemeinbevölkerung, wodurch eine Differenzierung einer gewöhnlichen Erschöpfung von einer unphysiologischen Fatigue ermöglicht wird.⁹⁰ Der Aufbau des Fragebogens ist im Anhang unter Appendix 3 zu finden.

HADS

Der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) ist ein 14 Fragen umfassendes Screeninginstrument zur Beurteilung psychischer Belastungen aufgrund von Symptomen der Angst oder Depression. Der Fragebogen besteht aus einer Angst- (HADS-A) und einer Depressionsskala (HADS-D) mit jeweils sieben Fragen zu je vier Antwortmöglichkeiten. Die Gesamtpunktzahl kann zwischen 0 – 42 Punkte betragen. Bei separater Auswertung der beiden Subskalen werden die Werte wie folgt interpretiert: 0 – 7 (unauffällig), 8 – 10 (suspekt) und > 10 (auffällig).⁹³ Eine Vielzahl von Studien konnte jedoch zeigen, dass insbesondere bei onkologischen Patienten eine ausgeprägte Fluktuation der oft kombinierten ängstlichen und depressiven Symptome besteht und dass in diesem Kontext der Gesamtscore (HADS-T) die höchste Zuverlässigkeit aufweist.^{94–97} Ein Cut-off-Wert von ≥ 13 Punkten im HADS-T hat sich hierbei als optimal erwiesen, um Patienten mit erhöhtem Bedarf an psychoonkologischer Betreuung zu identifizieren.⁹⁵ Sowohl die Originalversion als auch die deutsche Fassung des HADS konnten in zahlreichen umfangreichen Studien bezüglich ihrer guten Validität und Sensitivität für Veränderungen im Krankheitsverlauf bestätigt werden.⁹⁸ In der Onkologie hat sich der Fragebogen als zuverlässiges Instrument zur Beurteilung der psychischen Belastung aufgrund von Symptomen der Angst oder Depression bei Krebspatienten etabliert.^{94,99} Ein Beispiel des Fragebogens kann Appendix 4 entnommen werden.

GPAQ

Der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) international etablierte *Global Physical Activity Questionnaire* (GPAQ) ist ein aus 16 Items bestehender Fragebogen zur Bewertung der körperlichen Aktivität. Hierbei wird der Zeitraum einer durchschnittlichen Woche erfasst, wobei vier Hauptbereiche abgedeckt werden: berufliche Aktivitäten, Fortbewegung von Ort zu Ort, Freizeitaktivitäten und Sitzen. Das Sitzverhalten wird in Minuten pro Tag erfasst und berücksichtigt jegliche Zeit, die eine Person im Sitzen oder Ruhen in allen Lebensbereichen, mit Ausnahme der Schlafdauer, verbringt. Die übrigen Fragen beziehen sich jeweils auf die Häufigkeit (Tage pro Woche) und Dauer der Aktivität (Minuten pro Tag) sowie in den Bereichen Arbeit und Freizeit zusätzlich auf die Intensität (moderat, intensiv). Der GPAQ kann vom Probanden eigenständig oder gemeinsam mit dem Therapeuten ausgefüllt werden¹⁰⁰.

Zur Analyse des Fragebogens muss zunächst eine Datenbereinigung erfolgen, bei der unplausible Angaben, wie eine Häufigkeit von acht Tagen pro Woche, entfernt und die betroffenen Subskalen aus der Analyse herausgenommen werden. Zur weiteren Auswertung wird die Häufigkeit einer Aktivität mit der Dauer sowie dem jeweiligen metabolischen Äquivalent (MET) multipliziert. Ein MET ist definiert als der Energieverbrauch in Ruhe und wird in Kilokalorien pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde angegeben. Bei moderater Aktivität ist der Kalorienverbrauch etwa viermal und bei intensiver Aktivität etwa achtmal so hoch wie im Sitzen. Für die Erfassung der Fortbewegung wird ein MET-Faktor von vier vorgegeben. Durch Aufsummierung der einzelnen Subskalen wird schließlich die Gesamtbewegung pro Woche in MET-Minuten berechnet. Die WHO gibt hierfür ein Mindestmaß von 600 MET-Minuten pro Woche vor¹⁰⁰. Eine Darstellung des GPAQ ist in Appendix 5 zu finden.

3.2 Datenaufbereitung

Das Kapitel der Datenaufbereitung gliedert sich in die zunächst erfolgte Vervollständigung und Überführung der OTT-Daten in eine so genannte „Mastertabelle“ sowie die anschließende Extraktion des für die vorliegende Promotionsarbeit relevanten Datensatzes.

3.2.1. Erstellung der Mastertabelle

Da ein Großteil der OTT-Daten noch analog vorlag, erfolgte zunächst, gemeinsam mit Mitarbeitern der OTT, eine Digitalisierung dieser ins Excel-Format. Hierfür wurden die patientenbezogenen biometrischen (Geschlecht, Alter, Körpergewicht und -größe) sowie tumorspezifischen Daten (Diagnose, Metastasierung, Daten zu Erstdiagnose und Rezidiv) in pseudonymisierter Form manuell ins Digitalformat überführt. Zusätzlich erfolgte eine Extraktion aller Trainingsfrequenzen und der Trainingszeitpunkte aus den Papierakten sowie ergänzend aus der ehemaligen Trainingssoftware der OTT, dem Milon Zirkeltraining. Die Daten zur medizinischen Therapie inklusive der onkologischen Medikation und Nebenwirkungen wurden schließlich mithilfe des Krankenhausinformationssystems der Uniklinik (Orbis) sowie den analog vorhandenen Informationen vervollständigt und ebenfalls hinzugefügt. Die gesammelten Informationen resultierten in der Mastertabelle im Excel-Format, welche einen Überblick über die genannten OTT-Daten von 2012-2020 bietet. Mithilfe der Mastertabelle wurde es möglich, über die Trainingszeitpunkte, wie in 3.1.1 beschrieben, die Anzahl der *Drop-Outs* zu erfassen sowie die Einteilung der Studienpopulation in Interventions- und Kontrollgruppe vorzunehmen.

3.2.2. Generierung des Datensatzes

Zur Generierung des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Datensatzes wurden zunächst die Studienteilnehmer aus der Mastertabelle herausgefiltert, die eine zielgerichtete onkologische Medikation erhalten hatten. Anschließend erfolgte hieraus eine Extraktion der Teilnehmer, zu denen für die Zeitpunkte der ersten (T_0) und letzten Testung (T_x) jeweils ein

ausgefüllter MFI sowie EORTC QLQ-C30 Fragebogen vorlag. Zuvor wurden einzelne fehlende Items innerhalb eines Fragebogens, sofern anwendbar und wie bereits in ähnlichen Studien umgesetzt, mithilfe der *Last Observation Carried Forward Methode* (LOCF) vervollständigt.¹⁰¹ Diese Methode konnte für den MFI-20 Fragebogen bei einem Item zum Zeitpunkt T_0 und bei fünf Items zum Zeitpunkt T_x angewendet werden. Für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen fand die LOCF lediglich bei einem Item zum Zeitpunkt T_x Anwendung.

Die Berechnung der für die Auswertung des QLQ-C30 erforderlichen Linearwerte erfolgte entsprechend der Manuals.⁸³ Der resultierende Datensatz umfasste 59 Patienten, davon 22 in der Interventions- und 37 in der Kontrollgruppe. Eine Übersicht über die Studienpopulation kann Abbildung 6 entnommen werden.

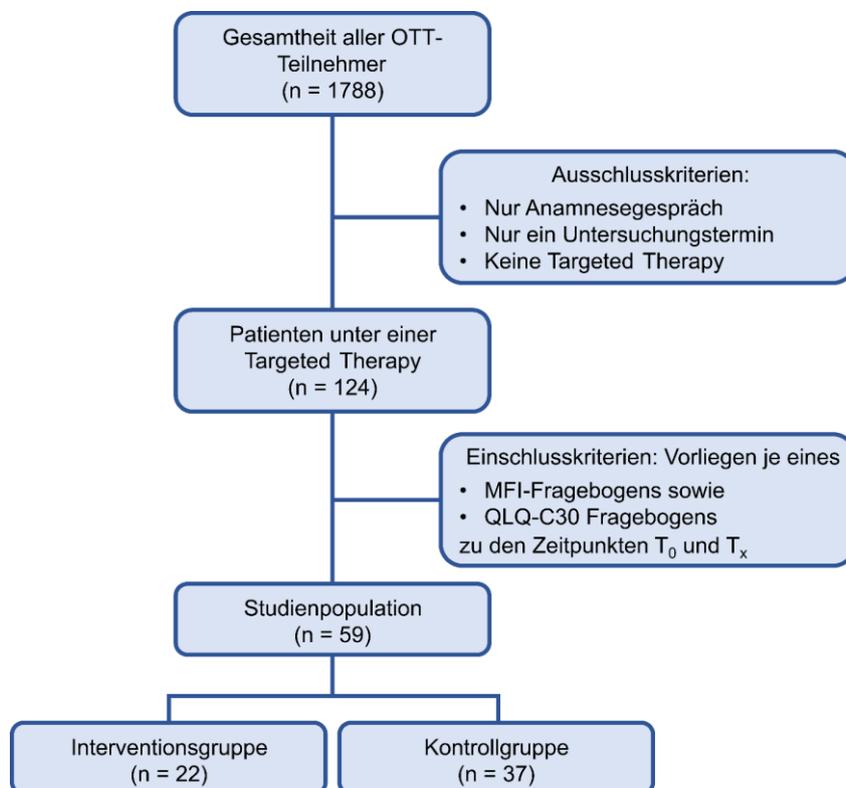


Abbildung 6: Überblick über die Studienpopulation (n = Anzahl)

Zur Ermöglichung zusätzlicher Analyseschritte wurden zudem die für den HADS- und GPAQ-Fragebogen vorhandenen Daten ergänzt, sofern diese für beide Zeitpunkte T_0 und T_x vorlagen. Da dies nur für einen Teil der 59 Patienten der Fall war, wurden diese beiden Fragebögen in Form von einer Subgruppenanalyse betrachtet. Der GPAQ wurde nach einer Datenbereinigung entsprechend der in 3.1.3 beschriebenen Schritte ausgewertet. Die statistische Analyse erfolgte hierbei anhand der Gesamtbewegung pro Woche sowie der Sitzzeit pro Tag. Zur Analyse des HADS-Fragebogens wurde der Gesamtscore verwendet.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NY, USA), Version 27. Das Signifikanzniveau wurde für alle Untersuchungen auf 5 % festgelegt ($\alpha = 0,05$). Für die zu untersuchenden Fragestellungen erfolgte keine Fallzahlplanung vorab, sodass die Analyse als explorativ anzusehen ist.

3.3.1. Deskription der Studienpopulation

Zur Detektion demographischer Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T_0 erfolgte, neben der deskriptiven Analyse, zunächst eine Prüfung der quantitativen Daten auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test. Im Falle einer Normalverteilung wurde ein ungepaarter T-Test durchgeführt, während bei nicht-normalverteilten Daten ein Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung kam. Zur Testung qualitativer Merkmale im Hinblick auf statistisch signifikante Unterschiede wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Weiterhin wurden die in beiden Gruppen jeweils vorkommenden Tumorentitäten sowie die Wirkstoffe der *Targeted Therapy* einander gegenübergestellt. Zur Evaluation von Baseline-Unterschieden zum Zeitpunkt T_0 hinsichtlich der zu analysierenden Fragebögen fand eine statistische Prüfung auf Signifikanz statt. Da die Fragebogenwerte überwiegend nicht-normalverteilt waren, erfolgte diese mittels Mann-Whitney-U-Test. Es wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Interquartilsbereiche berechnet.

Darüber hinaus sollte untersucht werden, inwiefern sich die globale Lebensqualität sowie die Ausprägung der Fatigue innerhalb der Studienpopulation von der Allgemeinbevölkerung unterscheidet. Hierfür sollten die Fragebogenwerte des MFI sowie des Fatigue-Items und der G-LQ aus dem QLQ-C30 zum Zeitpunkt T_0 in der Gesamtpopulation sowie jeweils getrennt für Männer und Frauen mit Werten aus der Allgemeinbevölkerung verglichen werden. Die hierfür benötigten Daten (Mittelwerte, Standardabweichungen und Stichprobengröße) wurden den Studien von Hinz, Singer und Brähler⁸⁸ sowie Schwarz *et al.*⁹⁰ entnommen, welche die genannten Fragebögen bei der deutschen Allgemeinbevölkerung untersucht hatten. Allerdings lagen für die Fragebogenwerte des MFI die Ergebnisse nicht nach Geschlecht, sondern zusätzlich auf drei Altersgruppen aufgeteilt vor. Um bei der bereits kleinen Studienpopulation der vorliegenden Arbeit (24 männliche, 35 weibliche Teilnehmer) dennoch einen aussagekräftigen Vergleich zu erreichen, wurden die gewichteten arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt und diese daraufhin mit den Werten der Studienpopulation verglichen. Die Berechnung des gewichteten Mittelwertes erfolgte anhand der Formel

$$\frac{(M_1 * n_1) + (M_2 * n_2) + \dots + (M_k * n_k)}{n_1 + n_2 + \dots + n_k}$$

, während die gewichtete arithmetische Standardabweichung mittels der Formel

$$\sqrt{\frac{((n_1 - 1)SD_1^2 + (n_2 - 1)SD_2^2 + \dots + (n_k - 1)SD_k^2)}{(n_1 + n_2 + \dots + n_k - K)}}$$

ermittelt wurde.¹⁰² Hierbei steht M für den Mittelwert, k für die k -te Gruppe, n für den Stichprobenumfang, SD für die Standardabweichung und K für die Gesamtzahl der Gruppen. Anschließend erfolgte eine Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Daten der Studienpopulation und der Allgemeinbevölkerung. Da die Baseline-Werte der Fatigue-Skalen innerhalb der Gesamtheit der vorliegenden Studienpopulation ($n = 59$) normalverteilt waren, konnte an dieser Stelle auf parametrische Testverfahren zurückgegriffen werden. Bei gegebener Varianzgleichheit kam ein ungepaarter T-Test zur Anwendung, während bei ungleichen Varianzen auf einen Welch-Test zurückgegriffen wurde.

3.3.2. Analyse des Interventionseffektes

Mithilfe multipler statistischer Analyseverfahren sollte eine Evaluation des Effekts der Bewegungsintervention samt Einflussfaktoren ermöglicht werden. Hierfür fand zu Beginn ein Vergleich der Entwicklung der Fragebogenwerte zwischen Interventions- und Kontrollgruppe statt. Da die Fragebogenwerte zu den Zeitpunkten T_0 und T_x innerhalb der beiden Gruppen überwiegend nicht normalverteilt waren, wurde die Analyse mittels nicht parametrischer Testverfahren durchgeführt. Der Vergleich der Eingangs- und Ausgangswerte innerhalb einer Gruppe erfolgte anhand eines Wilcoxon-Tests. Für den Vergleich zwischen den Gruppen wurden zunächst die Differenzwerte für alle Fragebogen-Items gebildet ($T_0 - T_x$). Diese wurden anschließend mittels Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben mit der Gruppierungsvariable Gruppe (Intervention/Kontrolle) im Hinblick auf statistische Signifikanz analysiert. Hierbei wiesen die Fragebogenskalen zum Teil gegenläufige Bedeutungen auf. So deuteten positive Differenzwerte im MFI-20, in den QLQ-C30-Symptomskalen sowie im HADS-T auf eine Abnahme der Symptomlast hin. Hinsichtlich der Funktionsskalen sowie der globalen Lebensqualität des QLQ-C30 hingegen entsprachen negative Differenzwerte einer Zunahme der Funktionalität bzw. der Lebensqualität. In Bezug auf den GPAQ-Fragebogen wiesen ebenfalls negative Differenzwerte in der Gesamtbewegung auf eine Erhöhung der körperlichen Aktivität hin, während dies bei der Sitzzeit entgegengesetzt war.

Um den Einfluss der Bewegungsintervention im Gruppenvergleich besser zu quantifizieren, erfolgte zudem eine Berechnung der Effektstärke. Da für den Mann-Whitney-U-Test keine eigene Effektstärke existiert, erfolgte gemäß Cohen (1988)¹⁰³ die Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten mithilfe der Formel

$$r = \frac{Z}{\sqrt{N}}$$

, wobei r für den Korrelationskoeffizienten steht, Z für den Wert der Z-Statistik und N für die Stichprobengröße. Hierbei entspricht ein Korrelationskoeffizient von 0,1 einer schwachen Korrelation, während ein r von 0,3 auf eine moderate und ein r von 0,5 auf eine starke Korrelation hinweist.¹⁰³ Hinsichtlich des EORTC QLQ-C30 wurden zudem klinisch relevante Differenzen innerhalb einer Gruppe zwischen T_0 und T_x ermittelt und ebenfalls berichtet. Eine klinisch relevante Differenz entspricht, gemäß den Manuals, einer Differenz von mehr als zehn Punkten.⁸³

Vor dem Hintergrund der *Targeted Therapies* in der vorliegenden Studienpopulation, sollte zudem ein möglicher Einfluss der Art der *Targeted Therapy* (Antikörper/*Small Molecules*) auf den Effekt der Bewegungsintervention hinsichtlich Fatigue und Lebensqualität eruiert werden. Um zusätzlich weitere Prädiktoren zu ermitteln, wurde an dieser Stelle eine multiple lineare Regression zur Analyse gewählt. Zuvor fand eine Prüfung der hierfür erforderlichen Voraussetzungen statt. Linearität und Homoskedastizität der Variablen wurden mittels Streudiagramm geprüft, zusätzlich konnte eine Autokorrelation mittels Durbin-Watson-Statistik ausgeschlossen werden. Fehlende Multikollinearität zeigte sich nach Überprüfung durch Pearson-Korrelation und Toleranz/VIF-Analyse als gegeben. Schließlich wurden multiple lineare Regressionen für die verschiedenen Dimensionen der Fatigue sowie für die Summen-Scores der Lebensqualität und die Globale Lebensqualität durchgeführt. Als abhängige Variablen dienten hierbei die Differenzwerte (T_0 - T_x) der jeweils zu untersuchenden Dimension. Als unabhängige Variablen wurden das Geschlecht, das Alter, der BMI-Wert, die Studiengruppe, die Art der *Targeted Therapy* sowie der Baseline-Wert zum Zeitpunkt T_0 der jeweiligen Fragebogendimension aufgenommen. Für die nominal skalierten Variablen „Geschlecht“ und „Therapieart“ wurde jeweils eine Referenzkategorie bestimmt, die als Vergleichsgruppe diente. In diesem Kontext wurden das männliche Geschlecht sowie die Antikörpertherapie als Referenzkategorie festgelegt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand der Korrelationskoeffizienten, der Signifikanz sowie des 95 % Konfidenzintervalls. Die Interpretation der Korrelationskoeffizienten wurde anhand der zuvor erwähnten Richtlinien nach Cohen vorgenommen, ebenso wie die Beurteilung der Anpassungsgüte des Modells. Letztere wurde anhand des R^2 sowie des korrigierten R^2 beurteilt. Hierbei entspricht ein $|R^2|$ von .02 einer geringen Varianzaufklärung, wohingegen ein $|R^2|$ von .13 mit einer moderaten sowie ein $|R^2|$ von .26 mit einer starken Varianzaufklärung korrespondiert. Da es durch das R^2 allein zu einer Überschätzung der Varianzaufklärung kommt, wurde zusätzlich das korrigierte R^2 angegeben.¹⁰³ Die Signifikanzprüfung des Gesamtmodells erfolgte anhand von p-Wert und F-Verteilung.

Zur abschließenden Prüfung von Zusammenhängen zwischen Fatigue, Lebensqualität, psychischer Belastung und körperlicher Aktivität unter der Bewegungsintervention wurde abschließend eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt und diese auf

statistische Signifikanz geprüft. Für die Fatigue wurden die Allgemeine Fatigue und das Fatigue-Item des QLQ-C30 aufgenommen, während die Lebensqualität durch die G-LQ und die psychische Belastung durch den HADS-T repräsentiert wurde. Angesichts der für die Sitzzeit größeren Stichprobe wurde diese anstelle der Gesamtbewegung aufgenommen und als Marker für körperliche Inaktivität verwendet. Die Korrelationsanalyse erfolgte anhand der Differenzwerte der genannten Variablen, wobei die Stärke der Zusammenhänge anhand der bereits beschriebenen Korrelationskoeffizienten beurteilt wurde.

4. Ergebnisse

4.1 Deskription des Kollektivs

Im Folgenden werden die deskriptiven Ergebnisse der Studienpopulation zum Zeitpunkt T₀ vorgestellt. Die zunächst durchgeführte und in Tabelle 2 dargestellte Charakterisierung der Studienpopulation erfolgte separat für die Interventions- und Kontrollgruppe und wurde anschließend auf mögliche demographische Unterschiede zwischen den Kollektiven geprüft.

Tabelle 2: Charakteristika der Studienpopulation

		Interventionsgruppe (n = 22)	Kontrollgruppe (n = 37)	Gruppenvergleich p
OTT-Tage ¹ [Tage]		250 [128; 459]	338 [156; 653]	0,30 ^a
Alter [Jahre]		64 ± 10	60 ± 10	0,14 ^b
BMI [kg/cm ²]		22,95 ± 3,88	24,42 ± 3,83	0,17 ^b
BMI-Klasse	Untergewicht	2 (9,5 %)	2 (5,4 %)	0,89 ^c
	Normalgewicht	10 (47,6 %)	19 (51,4 %)	
	Präadipositas	8 (38,1 %)	13 (35,1 %)	
	Adipositas	1 (4,8 %)	3 (8,1 %)	
	Fehlend	1 (4,8 %)	0 (0,0 %)	
Geschlecht	Männlich	9 (40,9 %)	15 (40,5 %)	0,98 ^c
	Weiblich	13 (59,1 %)	22 (59,5 %)	
Behandlung/ Nachsorge	Behandlung	17 (77,3 %)	27 (73,0 %)	0,71 ^c
	Nachsorge	5 (22,7 %)	10 (27,0 %)	
Metastasen	Nein	14 (63,6 %)	24 (64,9 %)	0,92 ^c
	Ja	8 (36,4 %)	13 (35,1 %)	
Chemotherapie	Nein	4 (18,2 %)	4 (10,8 %)	0,42 ^c
	Ja	18 (81,8 %)	33 (89,2 %)	
Strahlentherapie	Nein	12 (54,5 %)	18 (48,6 %)	0,66 ^c
	Ja	10 (45,5 %)	19 (51,4 %)	
Stammzell- transplantation	Nein	19 (86,4 %)	29 (78,4 %)	0,45 ^c
	Ja	3 (13,6 %)	8 (21,6 %)	
Targeted Therapy	Keine	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,79 ^c
	Antikörper	13 (59,1 %)	23 (62,2 %)	
	Inhibitor	8 (36,4 %)	11 (29,7 %)	
	Beides	1 (4,5 %)	3 (8,1 %)	

Quantitative Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Median [Q₂₅; Q₇₅] dargestellt, qualitative Daten als Anzahl (prozentuale Häufigkeit)

¹ Die OTT-Tage entsprechen der Zeitspanne von T₀ bis T_x

^a Mann-Whitney-U-Test

^b Ungepaarter T-Test

^c Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Es zeigte sich ein in der Interventionsgruppe im Median um 88 Tage kürzerer Teilnahmezeitraum sowie ein um durchschnittlich vier Jahre höherer Altersdurchschnitt im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zudem lag der Body-Maß-Index (BMI) innerhalb der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt T₀ mit 22,95 kg/cm² um 1,47 kg/cm² unter dem der Kontrollgruppe. Die Unterschiede zwischen den Kollektiven waren jedoch allesamt nicht signifikant. Des Weiteren zeigte sich auf beiden Seiten ein Geschlechterverhältnis von circa (ca.) 60 zu 40 % zugunsten der weiblichen Teilnehmer. In beiden Gruppen war zudem der Anteil der Patienten höher, der während der medizinischen Behandlung an dem OTT-

Programm teilgenommen hatte. 22,7 % der Patienten der Interventions- und 27,0 % in der Kontrollgruppe hatte im Rahmen der Nachsorge in der OTT trainiert, was bedeutet, dass die letzte medizinische Behandlung bei diesen Patienten mindestens ein Jahr zurücklag. Mehr als 80 % der Patienten in beiden Gruppen hatte zudem eine zusätzliche Chemotherapie erhalten, die entweder kurz vor der Bewegungsintervention abgeschlossen war oder parallel zur Intervention erfolgte und bei mehr als 30 % lag eine fortgeschrittene Krebserkrankung mit Fernmetastasen vor.

Des Weiteren wurde die Verteilung der Tumorentitäten innerhalb der Studienpopulation untersucht. Diese kann Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Verteilung der Tumorentitäten innerhalb der Studienpopulation in absoluten Zahlen. Die Gesamtzahl der Tumore eines Fachbereichs sind zusätzlich als relative Zahlen dargestellt.

Tumorentitäten	Intervention	Kontrolle	Gesamt
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)
Gynäkologische Tumoren	8 (36,4 %)	16 (43,2 %)	24 (40,7 %)
Mammakarzinom	5	13	18
Ovarialkarzinom	3	3	6
Tumore des Verdauungstraktes	3 (13,6 %)	4 (10,8 %)	7 (11,9 %)
Ösophaguskarzinom	0	1	1
Magenkarzinom	0	0	0
Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)	0	1	1
Kolonkarzinom	1	1	2
Pankreaskarzinom	2	1	3
Neoplasien des hämatologischen und lymphatischen Systems	8 (36,4 %)	14 (37,8 %)	22 (37,3 %)
NHL, nicht näher klassifiziert	5	5	10
Multiples Myelom	2	5	7
Mantelzelllymphom	0	1	1
Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)	0	2	2
Chronisch myeloische Leukämie (CML)	1	1	2
Weitere Tumoren	3 (13,6 %)	3 (8,1 %)	6 (10,2 %)
Bronchialkarzinom	3	1	4
Malignes Melanom	0	1	1
Nierenzellkarzinom	0	1	1
Gesamt	22	37	59

Innerhalb der Interventionsgruppe machten gynäkologische und hämatoonkologische Neoplasien mit jeweils 36,4 % den größten Teil der Tumorentitäten aus, gefolgt von Tumoren des Verdauungstraktes und Bronchialkarzinomen mit je 13,6 %. In der Kontrollgruppe litten die meisten Patienten mit 43,2 % an gynäkologischen Tumoren, gefolgt von hämatoonkologischen Neoplasien mit 37,8 %. Bösartige Neubildungen des Verdauungstraktes machten 10,8 % aller Tumore aus. Weitere 8,1 % der Patienten in der Kontrollgruppe litten an weiteren Tumoren, wie Bronchialkarzinomen, Malignen Melanomen und Nierenzellkarzinomen. Die am häufigsten vorkommende Tumorentität in der Gesamtpopulation war das Mammakarzinom, welches bei

18 der 59 Patienten diagnostiziert worden war. Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) waren mit zehn Patienten die zweithäufigste Entität, gefolgt von Multiplen Myelomen mit sieben und Ovarialkarzinomen mit sechs Patienten.

Darüber hinaus sollte ermittelt werden, mit welchen zielgerichteten Medikamenten die Patienten in der vorliegenden Studienpopulation behandelt wurden. In Tabelle 4 sind daher die Wirkstoffnamen nach Wirkstoffgruppe aufgeteilt sowie die Häufigkeit ihrer Anwendung aufgeführt.

Tabelle 4: Überblick der Targeted Therapy Medikation der Studienpopulation

Targeted Therapies		Intervention	Kontrolle	Gesamt
		Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl
Monoklonale Antikörper		15 (55,6 %)	38 (67,9 %)	53 (63,9 %)
B-Zell-/Immunzell-Antikörper	Rituximab	5	8	13
	Ofatumumab	0	1	1
	Daratumumab	0	1	1
Rezeptor-/VEGF-Antikörper	Bevacizumab	7	7	14
	Pertuzumab	2	8	10
	Trastuzumab	1	8	9
Checkpoint-Inhibitoren	Nivolumab	0	3	3
	Ipilimumab	0	1	1
	Pembrolizumab	0	1	1
Small Molecules		12 (44,4 %)	18 (32,1 %)	30 (36,1 %)
Kinase-Inhibitoren	Erlotinib	2	1	3
	Imatinib	1	2	3
	Ibrutinib	1	1	2
	Nilotinib	0	1	1
	Dasatinib	0	1	1
	Dabrafenib (mono)	1	0	1
	Dabrafenib/Trametinib	0	1	1
	Vemurafenib	1	0	1
	Afatinib	1	0	1
	Sunitinib	0	1	1
	Everolimus	0	1	1
Proteasom-Inhibitoren	Bortezomib	2	6	8
	Carfilzomib	1	0	1
CDK-Inhibitoren	Palbociclib	2	3	5
Gesamt		27	56	83

In der Interventionsgruppe machten monoklonale Antikörper 55,6 % der verabreichten zielgerichteten Medikamente aus, während es bei den *Small Molecules* entsprechend 44,4 % waren. Der am häufigsten verabreichte Antikörper war dabei Bevacizumab mit sieben Mal, gefolgt von Rituximab mit sechs Mal. Checkpoint-Inhibitoren waren in der Interventionsgruppe nicht vertreten. Hinsichtlich der *Small Molecules* zeigte sich, dass sich Kinase-Inhibitoren sieben Mal, Proteasom-Inhibitoren drei Mal und CDK-Inhibitoren zwei Mal in den Therapieplänen der Patienten wiederfanden. In der Kontrollgruppe machten monoklonale Antikörper 67,9 % der verabreichten *Targeted Therapies* aus, wobei die hierbei am häufigsten vorkommenden Antikörper Rituximab, Pertuzumab und Trastuzumab mit jeweils acht Mal

waren. Checkpoint-Inhibitoren wurden fünf Mal verabreicht. *Small Molecules* machten innerhalb der Kontrollgruppe 32,1 % der eingenommenen *Targeted Therapy* Medikation aus. Hierbei wurden Kinase-Inhibitoren neun Mal, Proteasom-Inhibitoren sechs Mal und CDK-Inhibitoren drei Mal verabreicht. In keiner der beiden Gruppen wurden Patienten mit dem in Kapitel 2.1.1 vorgestellten PARP-Inhibitor behandelt.

4.1.1. Vergleich der Baseline-Werte (T₀)

Um mögliche, bereits vor Beginn der OTT-Intervention bestehende Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe aufzudecken, erfolgte ein Baseline-Vergleich der Fragebogenwerte zum Zeitpunkt T₀ mittels Mann-Whitney-U-Test. Hierbei konnten bei allen Fragebögen geringfügige Unterschiede festgestellt werden, die jedoch allesamt keine statistische Signifikanz aufwiesen. So zeigte die Interventionsgruppe beispielsweise bezüglich des MFI-Fragebogens in allen Fatigue-Dimensionen leicht erhöhte Werte zum Zeitpunkt T₀ im Vergleich zur Kontrollgruppe. Analog dazu ergaben sich hinsichtlich des QLQ-C30 Fragebogens ebenfalls zum Teil höhere Werte in den Scores zu Fatigue, globaler Lebensqualität und finanziellen Problemen. Im überwiegenden Teil der Funktionsskalen sowie innerhalb der Schmerzskala erreichte die Interventionsgruppe dagegen niedrigere Werte. Im Baseline-Vergleich des HADS-Gesamtscores zeigten sich mit zehn bzw. 9,5 Punkten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die Beurteilung des körperlichen Aktivitätslevels zum Zeitpunkt T₀ zeigte bei der Interventionsgruppe eine geringfügig höhere wöchentliche Gesamtbewegung bei gleichzeitig höherer täglicher Sitzzeit, wobei auch diese Unterschiede keine statistische Signifikanz aufwiesen. Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass sich zum Zeitpunkt T₀ die Fragebogenwerte beider Gruppen statistisch gesehen nicht auffällig voneinander unterschieden und somit diesbezüglich von ähnlichen Voraussetzungen ausgegangen werden konnte. Da die Baseline-Werte auch im Rahmen der im weiteren Verlauf vorgenommenen statistischen Analyse zum Vergleich der Fragebogendifferenzen aufgeführt werden, sind diese nachfolgend nicht separat dargestellt, können jedoch Appendix 6 – 11 entnommen werden.

4.1.2. Vergleich von Fatigue und Lebensqualität mit der Allgemeinbevölkerung

Im nächsten Schritt sollte eruiert werden, ob und wie stark die Patienten in der vorliegenden Studienpopulation bereits zu Beginn des Bewegungsprogramms an einer Fatigue-Symptomatik litten und ob Einschränkungen in der globalen Lebensqualität bestanden. In diesem Kontext erfolgte der in Kapitel 3.3.1 beschriebene und anhand der Daten zweier Studien durchgeführte Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung. Hierfür wurden die einzelnen Fatigue-Skalen des MFI-Fragebogens sowie die Fatigue-Skala und der Score zur globalen Lebensqualität aus dem QLQ-C30 herangezogen. Die resultierenden Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Vergleich der Baseline-Werte für G-LQ und Fatigue der Studienpopulation mit der Allgemeinbevölkerung

		Studien- population	Allgemein- bevölkerung	t-Wert	Signifikanz p ^a
		MW ¹ ± SD ²	MW ± SD		
G-LQ (QLQ-C30)	Frauen	58,3 ± 18,1	74,5 ± 19,4	5,21	< 0,001
	Männer	59,4 ± 17,3	75,7 ± 19,8	4,52	< 0,001
	Gesamt	58,8 ± 17,6	75,0 ± 19,6	6,98	< 0,001
	n	59	2448		
Fatigue (QLQ-C30)	Frauen	45,7 ± 18,2	16,4 ± 21,4	9,34	< 0,001
	Männer	48,6 ± 26,4	14,5 ± 21,8	6,29	< 0,001
	Gesamt	46,9 ± 21,7	15,5 ± 21,6	10,96	< 0,001
	n	59	2448		
Allgemeine Fatigue (MFI)	Frauen	10,9 ± 2,7	9,0 ± 3,5	4,12	< 0,001
	Männer	11,7 ± 3,4	8,2 ± 3,2	4,80	< 0,001
	Gesamt	11,2 ± 3,0	8,7 ± 3,4	6,40	< 0,001
	n	59	2037		
Physische Fatigue (MFI)	Frauen	10,7 ± 3,5	8,7 ± 3,7	3,33	0,001
	Männer	11,8 ± 3,7	8,0 ± 3,6	5,06	< 0,001
	Gesamt	11,1 ± 3,6	8,4 ± 3,7	5,84	< 0,001
	n	59	2037		
Reduzierte Aktivität (MFI)	Frauen	10,8 ± 3,6	8,6 ± 3,6	3,52	< 0,001
	Männer	12,2 ± 3,7	8,1 ± 3,4	5,33	< 0,001
	Gesamt	11,4 ± 3,7	8,4 ± 3,5	6,10	< 0,001
	n	59	2037		
Reduzierte Motivation (MFI)	Frauen	9,0 ± 4,1	8,2 ± 3,1	1,15	0,251
	Männer	10,0 ± 3,2	7,6 ± 2,9	3,51	< 0,001
	Gesamt	9,4 ± 3,8	7,9 ± 3,0	2,90	0,004
	n	59	2037		
Mentale Fatigue (MFI)	Frauen	10,2 ± 4,4	8,0 ± 3,2	2,98	0,003
	Männer	10,3 ± 3,6	7,4 ± 3,2	3,86	< 0,001
	Gesamt	10,2 ± 4,0	7,7 ± 3,2	4,71	< 0,001
	n	59	2037		

¹ MW = Mittelwert

² SD = Standardabweichung

^a Signifikanzniveau zu $\alpha = 0,05$ nach T-Test festgelegt; signifikante Werte sind hervorgehoben

Die Studienpopulation erreichte mit einer Differenz von 16,2 Punkten im Score zur globalen Lebensqualität signifikant niedrigere Werte als die Allgemeinbevölkerung. Hinsichtlich der Fatigue-Ausprägung zeigten sich im Studienkollektiv in nahezu allen Fragebogendimensionen statistisch relevante, höhere Fatigue-Werte. Lediglich in der Subskala zur reduzierten Motivation auf Seite der weiblichen Teilnehmer ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, wobei der Mittelwert dennoch 0,8 Punkte über dem der weiblichen Allgemeinbevölkerung lag.

4.2 Analyse des Interventionseffektes

Im folgenden Unterkapitel werden die Ergebnisse der Analyse des Interventionseffektes vorgestellt. Hierfür wurde zunächst ein Vergleich der Fragebogenwerte des MFI- und EORTC QLQ-C30-Fragebogens vor (T_0) und nach (T_x) der Intervention vorgenommen. Anschließend

fand in einer Subgruppenanalyse zudem ein Vergleich des HADS-Gesamtscores sowie eine Quantifizierung der Prävalenz psychisch belasteter Patienten zu beiden Zeitpunkten statt. In einer weiteren Subgruppenanalyse wurden die Werte des GPAQ-Fragebogens zur Gesamtbewegungs- und Sitzzeit miteinander verglichen. Um Faktoren zu ermitteln, welche möglicherweise einen Einfluss auf den Effekt der Bewegungsintervention hinsichtlich Fatigue und Lebensqualität ausgeübt haben, wurden anhand ausgewählter Variablen mehrere multiple lineare Regressionsanalysen gerechnet. In diesem Zuge sollte auch ermittelt werden, ob der Art der *Targeted Therapy* eine mögliche relevante Rolle zukommt. Um weitere eventuelle Zusammenhänge zwischen Fatigue, Lebensqualität, körperlicher Inaktivität und psychischer Belastung aufzudecken, erfolgte abschließend eine Korrelationsanalyse.

4.2.1. Vergleich der Fragebogenwerte vor und nach der Intervention

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Vergleichs der Fragebogenwerte vor und nach der Bewegungsintervention dargestellt. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden Verbesserungen in den Medianwerten grün und Verschlechterungen rötlich hervorgehoben.

Zunächst wurden die in Tabelle 6 abgebildeten Eingangs- und Ausgangswerte des MFI-Fragebogens innerhalb sowie zwischen beiden Gruppen verglichen. In einem weiteren Schritt fand für den Vergleich zwischen den Gruppen zudem eine Berechnung der Effektstärken statt.

Tabelle 6: Entwicklung der Fatigue-Werte des MFI-20-Fragebogens (T_0 - T_x) im Gruppenvergleich

MFI-20		Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		p^a	p^b
		T_0	T_x	T_0	T_x		
Allgemeine Fatigue	MW \pm SD	12,00 \pm 3,22	10,32 \pm 2,61	10,78 \pm 2,81	12,41 \pm 3,27	.002	.049_i .007_k
	Median	12,00	10,00	11,00	13,00		
	(IQB ¹)	(10,00; 14,25)	(8,00; 13,00)	(9,00; 12,50)	(11,00; 15,00)		
	n	22	22	37	37		
Physische Fatigue	MW \pm SD	11,41 \pm 3,85	9,32 \pm 2,90	10,97 \pm 3,44	11,46 \pm 3,78	.028	.049_i .355 _k
	Median	12,00	10,50	11,00	12,00		
	(IQB)	(7,75; 14,00)	(6,00; 11,25)	(8,00; 13,00)	(8,50; 14,00)		
	n	22	22	37	37		
Reduzierte Aktivität	MW \pm SD	11,95 \pm 3,40	10,55 \pm 3,66	10,97 \pm 3,86	12,08 \pm 3,97	.041	.183 _i .070 _k
	Median	12,00	10,50	11,00	12,00		
	(IQB)	(10,00; 14,25)	(8,75; 12,25)	(8,00; 14,00)	(10,00; 12,00)		
	n	22	22	37	37		
Reduzierte Motivation	MW \pm SD	10,23 \pm 3,90	9,45 \pm 2,79	8,86 \pm 3,61	9,57 \pm 3,57	.165	.360 _i .151 _k
	Median	11,00	9,00	8,00	11,00		
	(IQB)	(6,00; 14,00)	(7,00; 12,00)	(6,00; 11,00)	(6,00; 12,00)		
	n	22	22	37	37		
Mentale Fatigue	MW \pm SD	10,82 \pm 4,02	9,14 \pm 2,85	9,89 \pm 4,05	11,27 \pm 4,27	.005	.118 _i .016_k
	Median	11,00	8,50	9,00	12,00		
	(IQB)	(7,00; 14,00)	(7,00; 12,00)	(7,00; 12,50)	(8,00; 14,50)		
	n	22	22	37	37		

¹ IQB = Interquartilsbereich, dargestellt als (Q₂₅; Q₇₅)

^a Gruppenvergleich der Differenzwerte (T_0 - T_x) mittels Mann-Whitney-U-Test (asymptotische Signifikanz, 2-seitig)

^b Vergleich innerhalb einer Gruppe von T_0 zu T_x mittels Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz, 2-seitig)

_i Interventionsgruppe, _k Kontrollgruppe

In der Interventionsgruppe konnte hierbei in allen Fatigue-Dimensionen eine Abnahme der Fatigue-Werte zwischen T_0 und T_x festgestellt werden, wobei diese für allgemeine und physische Fatigue signifikant war. Im Gegensatz dazu wies die Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T_x in allen Fatigue-Dimensionen höhere Werte als vor der Bewegungsintervention auf und zeigte eine signifikante Zunahme der Werte für allgemeine und mentale Fatigue. Im Gruppenvergleich waren die Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf den Skalen zur allgemeinen, physischen und mentalen Fatigue sowie auf der Skala zur reduzierten Aktivität statistisch signifikant. Die Berechnung der Effektstärke ergab mittlere Effekte für allgemeine und mentale Fatigue sowie schwache Effekte für die übrigen Skalen.

Zur besseren Visualisierung werden in Abbildung 7 die sich im Gruppenvergleich als signifikant erwiesenen Differenzwerte graphisch in Form von Boxplots dargestellt.

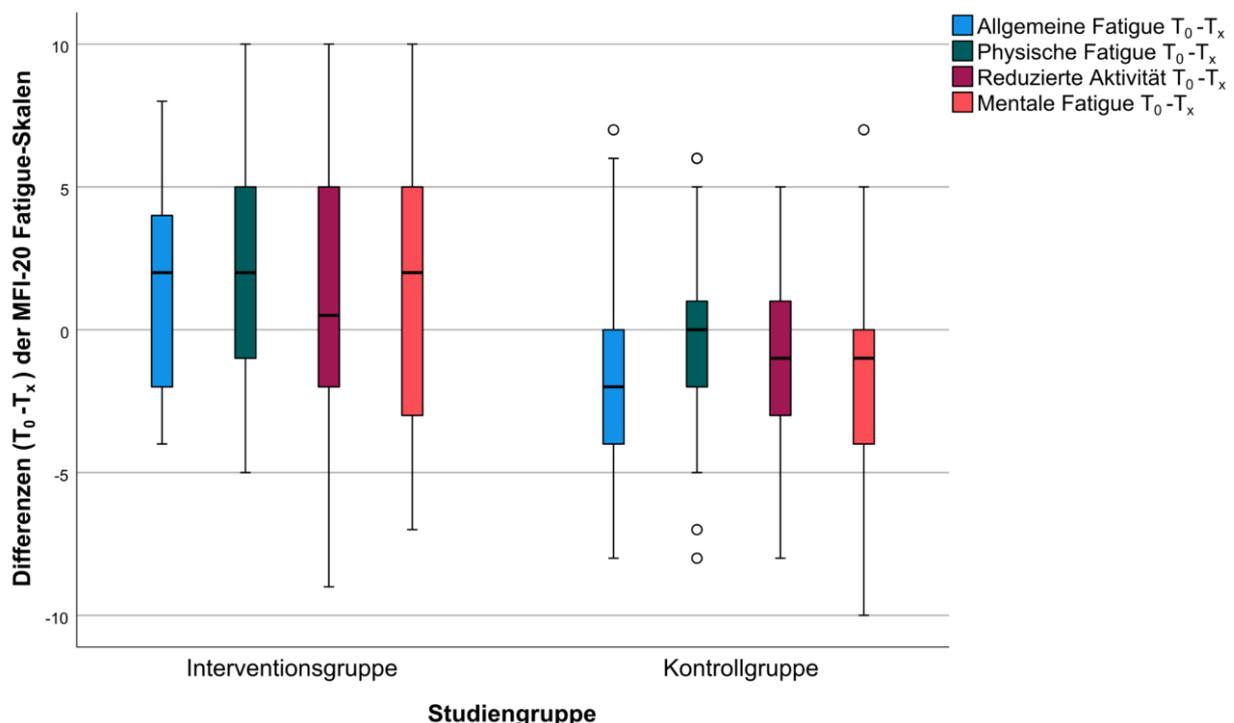


Abbildung 7: Veranschaulichung der im Gruppenvergleich signifikanten MFI-Differenzwerte

Hierbei wird die bei der Interventionsgruppe in allen abgebildeten Fatigue-Dimensionen überwiegend positive Datenverteilung ersichtlich, die die zuvor beschriebene Abnahme der Fatigue-Werte repräsentiert. In der Kontrollgruppe hingegen weisen die Interquartilsbereiche und Mediane eine deutlich negative Tendenz auf, wobei die Werte größtenteils unterhalb von Null liegen. Die Interquartilsbereiche zu allgemeiner und mentaler Fatigue befinden sich gänzlich unter Null, was auf eine in diesen Dimensionen stärkere Fatigue-Zunahme hinweist. Auf Seiten der Kontrollgruppe fallen zudem die mit einem Kreis gekennzeichneten sechs leichten Ausreißer bei allgemeiner, physischer und mentaler Fatigue auf.

Als nächstes wurden die Fragebogenwerte des EORTC QLQ-C30 Fragebogens verglichen und anschließend einander gegenübergestellt. Auch hier erfolgte anschließend eine

Berechnung der Effektstärke sowie eine graphische Darstellung signifikanter Ergebnisse mittels Boxplots. Tabelle 7 zeigt zunächst die Ergebnisse für die Funktionsskalen sowie für die Skala zur globalen Lebensqualität auf.

Tabelle 7: Entwicklung der Werte der QLQ-C30 Funktionsskalen und der G-LQ (T_0 - T_x) im Gruppenvergleich

EORTC QLQ-C30		Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		p^a	p^b
		T_0	T_x	T_0	T_x		
Physische Funktion	MW ± SD	74,85 ± 18,05	80,76 ± 11,99	76,76 ± 20,34	73,87 ± 22,73	.117	.100 _i .461 _k
	Median	76,67	81,67	80,00	68,67		
	(IQB)	(66,67; 86,67)	(73,33; 88,33)	(66,67; 93,33)	(60,00; 90,00)		
	n	22	22	37	37		
Rollen-Funktion	MW ± SD	62,88 ± 29,96	75,76* ± 22,84	62,16 ± 26,25	61,57 ± 29,77	.178	.058 _i .863 _k
	Median	66,66	75,00	66,67	66,67		
	(IQB)	(33,33; 83,33)	(62,50; 100,00)	(33,33; 83,33)	(37,50; 83,33)		
	n	22	22	37	36		
Emotionale Funktion	MW ± SD	56,75 ± 24,67	66,27 ± 18,35	63,96 ± 23,66	54,96 ± 26,02	.017	.108 _i .031 _k
	Median	58,33	75,00	66,67	50,00		
	(IQB)	(37,50; 79,17)	(50,00; 83,33)	(50,00; 83,33)	(37,50; 75,00)		
	n	21	21	37	37		
Kognitive Funktion	MW ± SD	63,64 ± 25,53	75,76* ± 18,35	72,07 ± 27,79	64,41 ± 28,64	.003	.018 _i .083 _k
	Median	66,67	83,33	83,33	66,67		
	(IQB)	(45,83; 83,33)	(66,67; 83,33)	(58,33; 100,00)	(33,33; 83,33)		
	n	22	22	37	37		
Soziale Funktion	MW ± SD	53,03 ± 31,13	69,70* ± 26,04	61,26 ± 29,67	56,76 ± 29,52	.031	.030 _i .289 _k
	Median	66,67	66,67	66,67	66,67		
	(IQB)	(33,33; 66,67)	(50,00; 87,50)	(33,33; 83,33)	(33,33; 83,33)		
	n	22	22	37	37		
F-LQ	MW ± SD	62,44 ± 21,43	73,74* ± 14,94	66,67 ± 19,18	62,30 ± 21,71	.007	.024 _i .342 _k
	Median	68,17	75,83	69,33	67,33		
	(IQB)	(50,92; 79,75)	(64,92; 85,42)	(54,17; 83,00)	(44,17; 82,17)		
	n	22	22	37	37		
G-LQ	MW ± SD	61,36 ± 17,36	71,59* ± 14,70	57,21 ± 17,80	59,01 ± 21,82	.167	.034 _i .670 _k
	Median	62,50	75,00	58,33	66,67		
	(IQB)	(50,00; 75,00)	(64,58; 83,33)	(50,00; 66,67)	(41,67; 79,17)		
	n	22	22	37	37		

^a Gruppenvergleich der Differenzwerte (T_0 - T_x) mittels Mann-Whitney-U-Test (asymptotische Signifikanz, 2-seitig)

^b Vergleich innerhalb einer Gruppe von T_0 zu T_x mittels Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz, 2-seitig)

_i Interventionsgruppe, _k Kontrollgruppe

* Klinisch relevante Differenzen innerhalb einer Gruppe zwischen T_0 und T_x (Differenz = > 10 Punkte)

Dabei zeigt sich, dass es in der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt T_x auf allen Funktionsskalen des QLQ-C30 zu einer Verbesserung kam. Diese war für die kognitive und soziale Funktion sowie für die funktionsbezogene Lebensqualität signifikant, sowie, bezogen auf die Mittelwerte, klinisch relevant. Zu einer ebenfalls klinisch relevanten Änderung der Mittelwerte kam es zudem bei der Rollenfunktion. Als klinisch relevant gelten, wie in 3.3.2 beschrieben, Differenzen von mehr als zehn Punkten. Auf der Seite der Kontrollgruppe waren im Gegenzug auf nahezu allen Skalen Verringerungen der Punktwerte feststellbar, mit einer signifikanten Abnahme der emotionalen Funktion. Zwar besaßen diese Veränderungen keine klinische Relevanz, allerdings zeigten sich im Gruppenvergleich einige statistisch bedeutende Unterschiede. So verbesserte sich die Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe in

ihrer emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion sowie hinsichtlich des Summenscores der funktionsbezogenen Lebensqualität zwischen T_0 und T_x signifikant. Hinsichtlich der globalen Lebensqualität konnte in beiden Gruppen eine Zunahme der Werte verzeichnet werden, wobei sich die Veränderung in der Interventionsgruppe als signifikant erwies und zusätzlich klinische Relevanz aufwies. Im Gruppenvergleich waren die Unterschiede allerdings statistisch nicht signifikant. Die berechneten Effektstärken zeigten dabei mittlere Effekte für die emotionale und kognitive Funktion, für die F-LQ und G-LQ sowie einen schwachen Effekt für die übrigen Skalen auf. Zur besseren Veranschaulichung des Gruppenvergleichs dient Abbildung 8, in der die signifikanten Ergebnisse als Boxplots abgebildet werden.

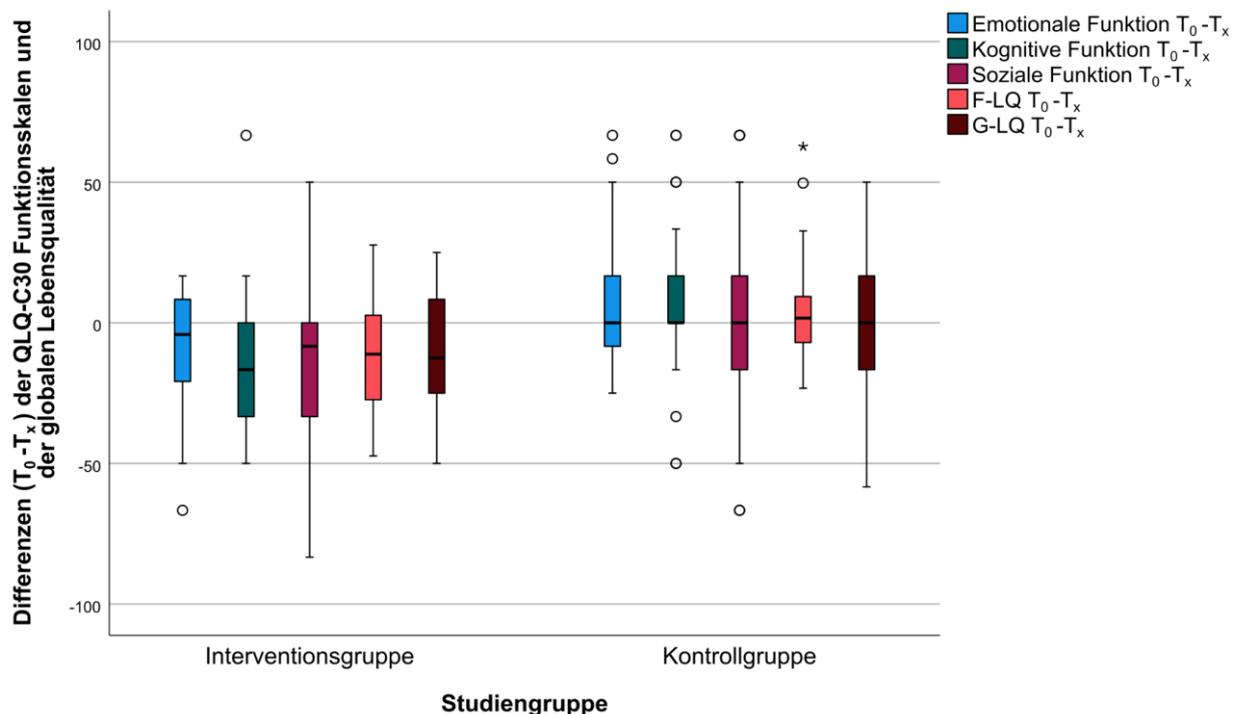


Abbildung 8: Entwicklung der Differenzwerte der QLQ-C30 Funktionsskalen

Es wird ersichtlich, dass die Boxplots der Interventionsgruppe überwiegend im negativen Bereich liegen, wobei sich die Interquartilsbereiche der Boxplots für die kognitive und soziale Funktion gänzlich unter null befinden. Zusätzlich können die hier ubiquitär negativen Medianwerte beobachtet werden. Auf Seiten der Kontrollgruppe fallen dagegen die sich größtenteils im positiven Bereich bewegend Boxplots auf, wobei sämtliche Medianwerte bei null liegen. Diese Beobachtungen weisen auf einen insgesamt unveränderten bis zunehmenden Trend der Differenzwerte hin, der mit den zuvor beschriebenen, geringfügigen Verringerungen der Werte in den Funktions-Scores einhergeht. Zudem können auf allen Skalen mehrere leichte sowie ein extremer Ausreißer in der F-LQ identifiziert werden.

Die Entwicklungen der QLQ-C30 Symptomskalen innerhalb und zwischen den Gruppen sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Entwicklung der Werte der QLQ-C30 Symptomskalen (T₀-T_x) im Gruppenvergleich

EORTC QLQ-C30		Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		p ^a	p ^b
		T ₀	T _x	T ₀	T _x		
Fatigue	MW ± SD	50,51 ± 18,70	37,88* ± 19,89	44,74 ± 23,35	49,55 ± 24,79	.025	.039_i .251 _k
	Median	50,00	33,33	44,44	44,44		
	(IQB)	(33,33; 66,67)	(22,22; 55,56)	(33,33; 66,67)	(33,33; 66,67)		
	n	22	22	37	37		
Übelkeit/ Erbrechen	MW ± SD	9,09 ± 14,30	6,92 ± 11,10	7,88 ± 16,19	7,21 ± 13,35	.272	.649 _i .937 _k
	Median	0,00	0,00	0,00	0,00		
	(IQB)	(0,00; 16,67)	(0,00; 16,67)	(0,00; 8,33)	(0,00; 16,67)		
	n	22	22	37	37		
Schmerz	MW ± SD	26,52 ± 23,38	28,79 ± 31,78	38,06 ± 33,94	38,29 ± 32,60	.840	.880 _i .552 _k
	Median	16,67	16,67	33,33	33,33		
	(IQB)	(0,00; 50,00)	(0,00; 54,17)	(8,33; 66,67)	(8,33; 66,67)		
	n	22	22	37	37		
Dyspnoe	MW ± SD	25,76 ± 27,08	19,70 ± 24,47	27,03 ± 32,24	33,33 ± 31,43	.138	.506 _i .284 _k
	Median	33,33	0,00	0,00	33,33		
	(IQB)	(0,00; 33,33)	(0,00; 33,33)	(0,00; 66,67)	(0,00; 66,67)		
	n	22	22	37	37		
Schlaflosig- keit	MW ± SD	39,68 ± 32,69	39,39 ± 36,67	39,64 ± 31,27	41,44 ± 36,35	.805	1.00 _i .534 _k
	Median	33,33	33,33	33,33	33,33		
	(IQB)	(0,00; 66,67)	(0,00; 66,67)	(16,67; 66,67)	(0,00; 66,67)		
	n	21	22	37	37		
Appetit- verlust	MW ± SD	22,73 ± 34,71	13,64 ± 26,55	18,02 ± 31,03	11,72 ± 26,31	.463	.308 _i .239 _k
	Median	0,00	0,00	0,00	0,00		
	(IQB)	(0,00; 41,67)	(0,00; 8,33)	(0,00; 33,33)	(0,00; 0,00)		
	n	22	22	37	37		
Obstipation	MW ± SD	7,58 ± 17,61	7,58 ± 14,30	13,06 ± 24,58	13,51 ± 25,41	.898	.763 _i .972 _k
	Median	0,00	0,00	0,00	0,00		
	(IQB)	(0,00; 0,00)	(0,00; 8,33)	(0,00; 16,67)	(0,00; 33,33)		
	n	22	22	37	37		
Diarrhoe	MW ± SD	15,15 ± 22,36	15,15 ± 28,60	18,52 ± 29,22	18,92 ± 27,82	.881	1.00 _i .871 _k
	Median	0,00	0,00	0,00	0,00		
	(IQB)	(0,00; 33,33)	(0,00; 33,33)	(0,00; 33,33)	(0,00; 33,33)		
	n	22	22	36	37		
Finanzielle Probleme	MW ± SD	27,27 ± 36,57	18,18 ± 28,60	11,71 ± 21,11	20,72 ± 28,71	.082	.190 _i .086 _k
	Median	0,00	0,00	0,00	0,00		
	(IQB)	(0,00; 41,67)	(0,00; 33,33)	(0,00; 33,33)	(0,00; 33,33)		
	n	22	22	37	37		
S-LQ	MW ± SD	25,46 ± 13,20	20,79 ± 14,00	24,00 ± 14,47	26,08 ± 17,43	.093	.153 _i .518 _k
	Median	23,46	14,81	23,46	22,22		
	(IQB)	(16,51; 31,79)	(11,57; 28,70)	(11,11; 33,33)	(11,11; 42,28)		
	n	22	22	37	37		

^a Gruppenvergleich der Differenzwerte (T₀-T_x) mittels Mann-Whitney-U-Test (asymptotische Signifikanz, 2-seitig)
^b Vergleich innerhalb einer Gruppe von T₀ zu T_x mittels Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz, 2-seitig)
_i Interventionsgruppe, _k Kontrollgruppe
* Klinisch relevante Differenzen innerhalb einer Gruppe zwischen T₀ und T_x (Differenz = > 10 Punkte)

Hierbei resultierte eine gegenläufige Entwicklung innerhalb der Skalen zu Fatigue und Dyspnoe. Während die Werte in der Interventionsgruppe sanken, konnte in der Kontrollgruppe ein Anstieg beobachtet werden. Die einzige signifikante und klinisch relevante Veränderung innerhalb einer Gruppe sowie die im Gruppenvergleich einzige signifikante Differenz betraf lediglich die Fatigue-Skala. Eine Berechnung der Effektstärke ergab einen mittleren Effekt.

In Abbildung 9 sind die Differenzwerte zur Fatigue sowie zusätzlich die des Summenscores zur symptomorientierten Lebensqualität für beide Gruppen als Boxplots graphisch dargestellt.

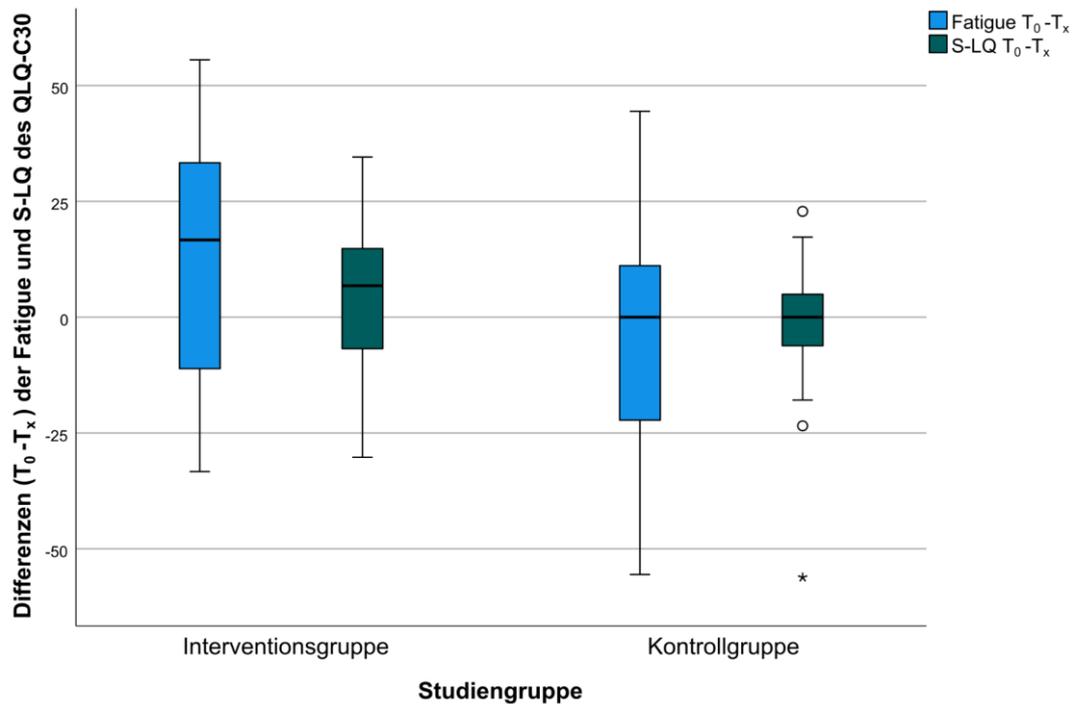


Abbildung 9: Entwicklung der Differenzwerte der S-LQ sowie der Fatigue-Skala des QLQ-C30

Aus der Abbildung wird die gegensätzliche Entwicklung der Fatigue ersichtlich, welche sich durch überwiegend positive Differenzen in der Interventionsgruppe und größtenteils negative Werte in der Kontrollgruppe kennzeichnet. Der Interquartilsbereich für die S-LQ liegt bei der Interventionsgruppe ebenfalls zum größten Teil im positiven Bereich, während die Kontrollgruppe sich dagegen diesbezüglich überwiegend unverändert zeigt.

Subgruppenanalyse zu psychischer Belastung und körperlicher Aktivität

Weiterhin erfolgten anhand der für den HADS- und GPAQ-Fragebogen vorhandenen Daten Subgruppenanalysen zur Entwicklung von psychischer Belastung und körperlicher Aktivität.

Tabelle 9 zeigt zunächst die Ergebnisse für den Gesamtscore des HADS-Fragebogens.

Tabelle 9: Entwicklung der Werte des HADS-Gesamtscores (T_0-T_x) im Gruppenvergleich

HADS		Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		p^a	p^b	
		T_0	T_x	T_0	T_x			
HADS-T	Median	10,00	9,00	9,50	13,00	.103	.488 _i	
	(IQB)	(5,00; 15,00)	(6,00; 15,00)	(5,00; 16,75)	6,00; 18,50)			.126 _k
	n	19	19	30	30			

^a Gruppenvergleich der Differenzwerte (T_0-T_x) mittels Mann-Whitney-U-Test (asymptotische Signifikanz, 2-seitig)

^b Vergleich innerhalb einer Gruppe von T_0 zu T_x mittels Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz, 2-seitig)

_i Interventionsgruppe, _k Kontrollgruppe

Auch im HADS-Fragebogen kam es im Verlauf der Bewegungsintervention zu einer, wenn auch nicht statistisch signifikanten, gegensätzlichen Entwicklung der Fragebogenwerte. Während die Interventionsgruppe eine Abnahme von einem Punkt im Median erkennen ließ,

zeigte die Kontrollgruppe zunehmende Werte. Der Median in der Kontrollgruppe stieg dabei um 3,5 Punkte und betrug zum Zeitpunkt T_x schließlich 13 Punkte, was dem in 3.1.3 erwähnten Cut-off-Wert entspricht. Da über diesen Cut-off-Wert auch in der vorliegenden Arbeit das Vorhandensein einer möglichen psychischen Belastung definiert wird, wurden im nächsten Schritt die Anteile der Patienten mit einem HADS-T Score von mindestens 13 Punkten für die beiden Zeitpunkte T_0 und T_x berechnet. Auf diese Weise konnte schließlich die Entwicklung der Prävalenz psychisch belasteter Patienten beziffert und in Abbildung 10 dargestellt werden.

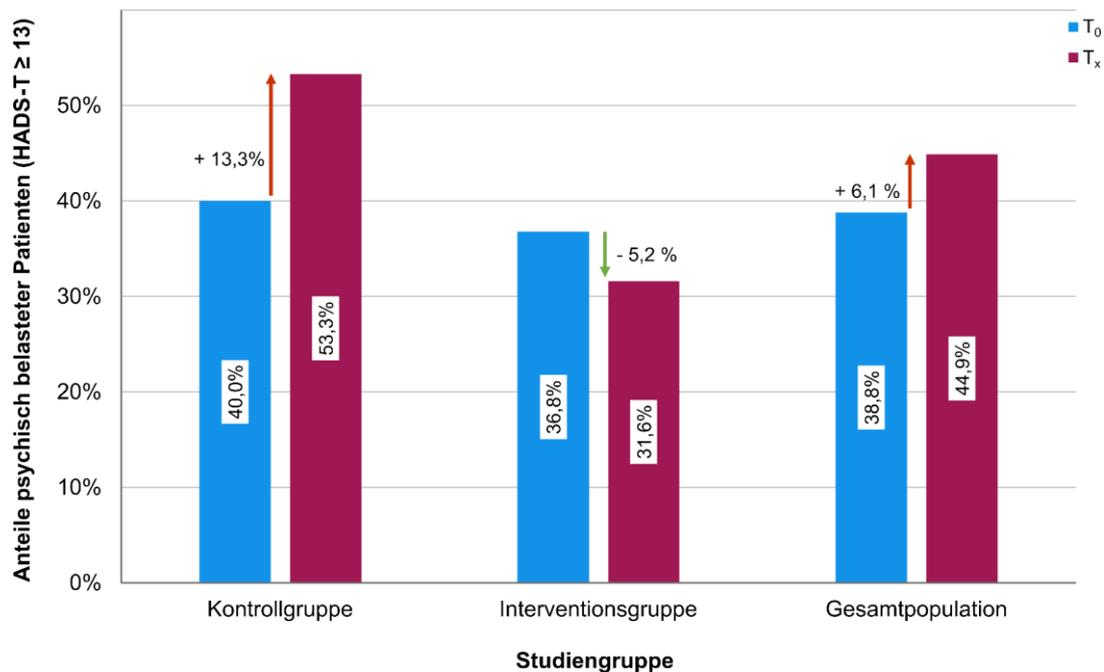


Abbildung 10: Entwicklung der psychischen Belastung (HADS-T \geq 13) zwischen T_0 und T_x

Während zu Zeitpunkt T_0 die Prävalenz einer psychischen Belastung in beiden Kollektiven noch zwischen 36,8 – 40,0 % lag, kam es zum Zeitpunkt T_x in der Kontrollgruppe zu einer Erhöhung um 13,3 %. Im Gegenzug sank der Anteil der psychisch belasteten Patienten in der Interventionsgruppe um 5,2 %. Die Gesamtpopulation zeigte eine Zunahme der Patienten, die sich über einen HADS-T Score von über 13 Punkten als psychisch belastet herausstellten, von 38,8 % auf 44,9 %. Die Entwicklung der psychischen Belastung war, analog zu den in Tabelle 9 beschriebenen Ergebnissen, statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse der als nächstes vorgenommenen Analyse des GPAQ-Fragebogens hinsichtlich der Gesamtbewegung pro Woche sowie der Sitzzeit pro Tag können der nachfolgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 10: Entwicklung der Werte der Gesamtbewegung und Sitzzeit (T_0 - T_x) im Gruppenvergleich

GPAQ		Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		p^a	p^b
		T_0	T_x	T_0	T_x		
Gesamt- bewegung ¹	Median	3120	3000	2360	2040	.495	.660 _i .268 _k
	(IQB)	(1455 - 10680)	(1500 – 8370)	(1320 – 4860)	(870 – 3210)		
	n	14	14	20	20		
Sitzzeit ²	Median	300	300	270	360	.769	.614 _i .195 _k
	(IQB)	(180 – 360)	(180 – 480)	(240 – 465)	(300 – 480)		
	n	15	15	28	28		

^a Gruppenvergleich der Differenzwerte (T_0 - T_x) mittels Mann-Whitney-U-Test (asymptotische Signifikanz, 2-seitig)

^b Vergleich innerhalb einer Gruppe von T_0 zu T_x mittels Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz, 2-seitig)

_i Interventionsgruppe, _k Kontrollgruppe

¹ in MET-Minuten pro Woche

² in Minuten pro Tag

Hinsichtlich der Gesamtbewegung wird hierbei in beiden Kollektiven eine ausgeprägte Streuung der Werte sowie eine geringfügige Abnahme der Medianwerte zwischen T_0 und T_x deutlich. Die Sitzzeit blieb in der Interventionsgruppe zwischen beiden Zeitpunkten überwiegend unverändert mit einem Medianwert von umgerechnet fünf Stunden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die Medianwerte für die Gesamtbewegung zu beiden Zeitpunkten um ca. 700 bis 1000 MET-Minuten höher. In der Kontrollgruppe konnte zudem zum Zeitpunkt T_x ein Anstieg der Sitzzeit von umgerechnet viereinhalb auf sechs Stunden beobachtet werden. Alle beschriebenen Veränderungen wiesen jedoch keine statistische Signifikanz auf.

4.2.2. Regressionsanalyse

Im Anschluss an die vorherigen Untersuchungen wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, bei welcher mögliche Prädiktoren für den Effekt der OTT-Intervention im Hinblick auf die Differenzwerte der verschiedenen Dimensionen von Fatigue und Lebensqualität ermittelt werden sollten. Als unabhängige Variablen dienten dabei die Studiengruppe, das Geschlecht, das Alter, der BMI-Wert, die Art der *Targeted Therapy* sowie der jeweilige Baseline-Wert der zu untersuchenden Dimension. Es wurden nur die Teilnehmer miteingeschlossen, die entweder eine Antikörpertherapie oder eine Therapie mit *Small Molecules* erhalten hatten. Drei Teilnehmer, die mit beiden Therapien behandelt wurden, blieben daher in der Analyse unberücksichtigt. Zusätzlich musste ein Patient aufgrund eines unvollständigen Datasets ausgeschlossen werden. Insgesamt flossen die Daten von 55 Patienten der Studienpopulation in die Regressionsanalysen ein. Da auch hier die Differenzwerte der einzelnen Fatigue- und Lebensqualität-Skalen verwendet wurden, muss die Bedeutung dieser bei der Interpretation berücksichtigt werden. Positive Differenzen in den Fatigue-Dimensionen sowie in der symptomorientierten Lebensqualität stehen für eine Abnahme der Symptomatik, während negative Differenzen auf eine Zunahme hindeuten. Bei funktionsbezogener sowie globaler Lebensqualität entsprechen negative Differenzen einer Zunahme der Lebensqualität, während positive mit einer Verminderung vereinbar sind.

Tabelle 11 bis 16 zeigen die Ergebnisse für die Fatigue-Dimensionen des MFI-Fragebogens. Alle Regressionsmodelle weisen dabei ein R^2 von mehr als .26 und damit eine hohe Anpassungsgüte sowie eine mit einem Korrelationskoeffizienten von $R > .50$ starke Korrelation auf. Auch sind alle Ergebnisse im Gesamtmodell signifikant. Des Weiteren lässt sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen den Differenzwerten aller Fatigue-Dimensionen und der Studiengruppe sowie den jeweiligen Baseline-Werten erkennen. Die Entwicklung der allgemeinen Fatigue wird zusätzlich signifikant positiv durch weibliches Geschlecht beeinflusst. Als weiterer, für die Differenzwerte der allgemeinen und mentalen Fatigue sowie für die der reduzierten Aktivität und Motivation, signifikanter Prädiktor lässt sich zudem ein höherer BMI identifizieren. Dieser wirkt sich ebenfalls positiv auf die Differenzwerte aus. Darüber hinaus fällt der in allen Fatigue-Dimensionen negative Regressionskoeffizient einer *Small Molecule* Therapie im Vergleich zur Antikörpertherapie auf, wobei dieser allerdings über keine statistische Signifikanz verfügt.

Tabelle 11: Multiple Lineare Regression für Allgemeine Fatigue mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T_0 -Wert für Allgemeine Fatigue: ($F(6,48) = 12,169, p < .001$) mit $R = .777$ und $R^2 = .603$ (korrigiertes $R^2 = .554$)

Koeffizienten ^a	Nicht standard.	Standard.	Signifikanz	95,0% Konfidenzintervalle für B	
	Koeffizient	Koeffizient.		Untergrenze	Obergrenze
	B	Beta	p		
(Konstante)	-17,613		<,001	-25,720	-9,507
Studiengruppe ¹	3,156	,400	<,001	1,634	4,679
Geschlecht ²	1,819	,232	,034	,139	3,499
Alter	,006	,017	,874	-,072	,085
BMI	,243	,248	,015	,050	,436
Therapieart ³	-,659	-,082	,396	-2,207	,889
Allgemeine Fatigue (T_0)	,791	,602	<,001	,537	1,045

a. Abhängige Variable: Differenz Allgemeine Fatigue (T_0-T_x)
Referenzkategorien: ¹ Kontrollgruppe, ² männliches Geschlecht, ³ Antikörpertherapie

Tabelle 12: Multiple Lineare Regression für Physische Fatigue mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T_0 -Wert für Physische Fatigue: ($F(6,48) = 6,470, p < .001$) mit $R = .676$ und $R^2 = .457$ (korrigiertes $R^2 = .389$)

Koeffizienten ^a	Nicht standard.	Standard.	Signifikanz	95,0% Konfidenzintervalle für B	
	Koeffizient	Koeffizient.		Untergrenze	Obergrenze
	B	Beta	p		
(Konstante)	-6,864		,139	-16,045	2,318
Studiengruppe	3,080	,393	,001	1,334	4,827
Geschlecht	,402	,052	,680	-1,545	2,349
Alter	-,025	-,069	,576	-,116	,065
BMI	,069	,071	,540	-,155	,292
Therapieart	-1,379	-,172	,128	-3,169	,411
Physische Fatigue (T_0)	,568	,533	<,001	,333	,803

a. Abhängige Variable: Differenz Physische Fatigue (T_0-T_x)

Tabelle 13: Multiple Lineare Regression für Reduzierte Aktivität mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T₀-Wert für Reduzierte Aktivität: (F (6,48) = 7,488, p < .001) mit R = .695 und R² = .483 (korrigiertes R² = .419)

Koeffizienten ^a	Nicht standard.	Standard.	Signifikanz	95,0% Konfidenzintervalle für B	
	Koeffizient	Koeffizient.		Untergrenze	Obergrenze
	B	Beta	p		
(Konstante)	-15,097		,002	-24,579	-5,616
Studiengruppe	3,181	,390	,001	1,397	4,966
Geschlecht	1,554	,192	,126	-,454	3,561
Alter	-,003	-,009	,942	-,095	,088
BMI	,281	,278	,017	,053	,509
Therapieart	-,673	-,081	,461	-2,494	1,147
Reduzierte Aktivität (T ₀)	,577	,530	<,001	,340	,814

a. Abhängige Variable: Differenz Reduzierte Aktivität (T₀-T_x)

Tabelle 14: Multiple Lineare Regression für Reduzierte Motivation mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T₀-Wert für Reduzierte Motivation: (F (6,48) = 8,195, p < .001) mit R = .711 und R² = .506 (korrigiertes R² = .444)

Koeffizienten ^a	Nicht standard.	Standard.	Signifikanz	95,0% Konfidenzintervalle für B	
	Koeffizient	Koeffizient.		Untergrenze	Obergrenze
	B	Beta	p		
(Konstante)	-14,324		<,001	-21,575	-7,074
Studiengruppe	1,624	,247	,025	,208	3,040
Geschlecht	1,157	,177	,142	-,401	2,715
Alter	,029	,095	,426	-,044	,103
BMI	,285	,349	,003	,105	,465
Therapieart	-,937	-,139	,196	-2,372	,499
Reduzierte Motivation (T ₀)	,482	,559	<,001	,295	,669

a. Abhängige Variable: Differenz Reduzierte Motivation (T₀-T_x)

Tabelle 15: Multiple Lineare Regression für Mentale Fatigue mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T₀-Wert für Mentale Fatigue: (F (6,48) = 7,202, p < .001) mit R = .688 und R² = .474 (korrigiertes R² = .408)

Koeffizienten ^a	Nicht standard.	Standard.	Signifikanz	95,0% Konfidenzintervalle für B	
	Koeffizient	Koeffizient.		Untergrenze	Obergrenze
	B	Beta	p		
(Konstante)	-15,056		,002	-24,407	-5,705
Studiengruppe	3,131	,386	,001	1,352	4,911
Geschlecht	1,789	,223	,075	-,186	3,764
Alter	,022	,059	,636	-,072	,117
BMI	,244	,243	,040	,011	,476
Therapieart	-,641	-,077	,486	-2,474	1,192
Mentale Fatigue (T ₀)	,542	,542	<,001	,315	,768

a. Abhängige Variable: Differenz Mentale Fatigue (T₀-T_x)

Zur weiteren Untersuchung des Einflusses der aufgeführten unabhängigen Variablen auf die Lebensqualität wurden die Summenscores der symptombezogenen und funktionsbezogenen sowie die globale Lebensqualität verwendet. Die Ergebnisse können Tabelle 16 – 18

entnommen werden. Auch diese Regressionsmodelle verfügen über eine im Gesamtmodell statistische Signifikanz. Zudem weisen die Regressionsmodelle der funktionsbezogenen und globalen Lebensqualität ebenfalls eine hohe Anpassungsgüte sowie eine starke Korrelation auf. Lediglich im Modell der symptomorientierten Lebensqualität besteht eine mit einem R^2 von .230 mittlere Anpassungsgüte sowie eine bei einem R von .480 moderate Korrelationsstärke. Des Weiteren wird ersichtlich, dass sich die in diesen Analysen einzigen signifikanten Zusammenhänge auf die Studiengruppe sowie den jeweiligen Baseline-Wert beschränken. Zwischen den Differenzwerten der funktionsbezogenen und globalen Lebensqualität ist der Zusammenhang mit der Studiengruppe negativ, während der Zusammenhang mit der symptomorientierten Lebensqualität positiv ist. Hinsichtlich der Art der *Targeted Therapy* steht eine Therapie mit *Small Molecules* in einer positiven Relation zu den Differenzen der funktionsbezogenen und globalen Lebensqualität sowie in negativer Relation zur Differenz der Symptombelastung. Allerdings besitzt auch in diesen Regressionsmodellen der Zusammenhang zur Therapieart keine statistische Signifikanz.

Tabelle 16: Multiple Lineare Regression für die funktionsbezogene Lebensqualität mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T_0 -Wert für F-LQ: ($F(6,48) = 5,693, p < .001$) mit $R = .645$ und $R^2 = .416$ (korrigiertes $R^2 = .343$)

Koeffizienten ^a	Nicht standard.	Standard.	Signifikanz	95,0% Konfidenzintervalle für B	
	Koeffizient	Koeffizient.		Untergrenze	Obergrenze
	B	Beta	p		
(Konstante)	-34,448		,198	-87,476	18,580
Studiengruppe	-16,330	-,391	,001	-25,987	-6,673
Geschlecht	,371	,009	,945	-10,330	11,071
Alter	,159	,081	,531	-,348	,666
BMI	-,275	-,053	,659	-1,521	,970
Therapieart	4,475	,105	,368	-5,416	14,365
F-LQ (T_0)	,522	,507	<,001	,284	,761

a. Abhängige Variable: Differenz F-LQ (T_0 - T_x)

Tabelle 17: Multiple Lineare Regression für die globale Lebensqualität mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T_0 -Wert für G-LQ: ($F(6,48) = 4,963, p = .001$) mit $R = .619$ und $R^2 = .383$ (korrigiertes $R^2 = .306$)

Koeffizienten ^a	Nicht standard.	Standard.	Signifikanz	95,0% Konfidenzintervalle für B	
	Koeffizient	Koeffizient.		Untergrenze	Obergrenze
	B	Beta	p		
(Konstante)	-52,235		,089	-112,742	8,272
Studiengruppe	-14,832	-,327	,009	-25,738	-3,926
Geschlecht	-2,595	-,058	,665	-14,562	9,373
Alter	,181	,085	,520	-,380	,742
BMI	-,049	-,009	,943	-1,431	1,333
Therapieart	6,439	,139	,247	-4,617	17,495
G-LQ (T_0)	,723	,553	<,001	,418	1,028

a. Abhängige Variable: Differenz G-LQ (T_0 - T_x)

Tabelle 18: Multiple Lineare Regression für die symptomorientierte Lebensqualität mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T_0 -Wert für S-LQ: ($F(6,48) = 2,395$, $p = .042$) mit $R = .480$ und $R^2 = .230$ (korrigiertes $R^2 = .134$)

Koeffizienten ^a	Nicht standard.	Standard.	Signifikanz	95,0% Konfidenzintervalle für B	
	Koeffizient	Koeffizient.		Untergrenze	Obergrenze
	B	Beta	<i>p</i>		
(Konstante)	-19,131		,353	-60,141	21,880
Studiengruppe	8,344	,279	,040	,392	16,296
Geschlecht	1,653	,056	,708	-7,156	10,463
Alter	-,049	-,035	,813	-,466	,367
BMI	,436	,118	,395	-,585	1,456
Therapieart	-7,416	-,243	,082	-15,804	,972
S-LQ (T_0)	,434	,405	,004	,142	,726

a. Abhängige Variable: Differenz S-LQ (T_0 - T_x)

4.2.3. Korrelationsanalyse

Als abschließende Untersuchung erfolgte eine Korrelationsanalyse, in der mögliche Zusammenhänge zwischen Fatigue, Lebensqualität, psychischer Belastung und körperlichem Aktivitätsstatus eruiert werden sollten. Dabei wurden für Fatigue die MFI-Dimension der allgemeinen Fatigue sowie das Fatigue-Item des QLQ-C30 als Variablen aufgenommen, während die Entwicklung der Lebensqualität durch den G-LQ und die psychische Belastung durch HADS-T Gesamtscore repräsentiert wurden. Für den Aktivitätsstatus wurde, aufgrund der in 4.2.1 beobachteten ausgeprägten Streuung der Werte für die Gesamtbewegungszeit sowie der dabei bestehenden kleineren Stichprobengröße, die Sitzzeit als Variable in die Korrelation aufgenommen. Dabei erfolgte die Korrelationsanalyse für jede Variable anhand des entsprechenden Differenzwertes (T_0 - T_x). Die Ergebnisse der Analyse können der in Abbildung 11 dargestellten Korrelationsmatrix entnommen werden, wobei statistisch relevante Resultate unterhalb des Signifikanzniveaus von $\alpha = 0,05$ mit * gekennzeichnet sind.

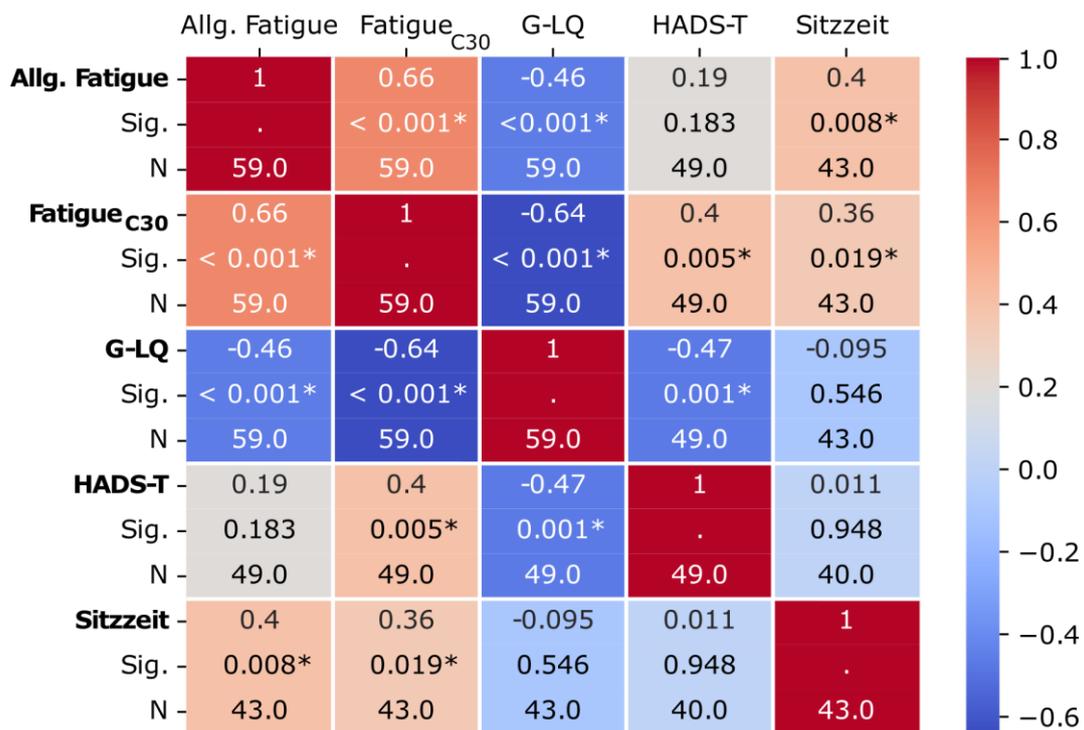


Abbildung 11: Korrelationsanalyse zur Untersuchung der Zusammenhänge von Fatigue, Lebensqualität, psychischer Belastung und körperlicher Inaktivität.

Es zeigte sich eine signifikant negative, moderate Korrelation zwischen Fatigue und Lebensqualität sowie zwischen Lebensqualität und psychischer Belastung. Ein positiver Zusammenhang zwischen Fatigue und psychischer Belastung konnte ebenfalls beobachtet werden, allerdings war das Ergebnis nur für das Fatigue-Item des QLQ-C30 Fragebogens signifikant. Die Stärke des Zusammenhangs war dabei mit einem r von 0,4 ebenfalls moderat. Des Weiteren kann der Korrelationsmatrix ein signifikant positiver Zusammenhang von Sitzzeit und Fatigue entnommen werden, welcher mit einem Koeffizienten von 0,4 bei allgemeiner Fatigue und 0,36 bei dem QLQ-C30 Fatigue-Item ebenfalls einer mittleren Korrelationsstärke entspricht. Die Sitzzeit und die globale Lebensqualität korrelierten negativ miteinander, jedoch bestand hierbei keine statistische Relevanz.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Kernergebnisse

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Effekt der unter realen Bedingungen durchgeführten und aus einem kombinierten Kraft-Ausdauertraining bestehenden OTT-Intervention zur Verbesserung des Fatigue-Syndroms und der Lebensqualität bei Krebspatienten unter einer *Targeted Therapy* zu untersuchen. Zusätzlich sollte der Effekt der OTT-Intervention auf die Prävalenz psychischer Belastungen bewertet sowie mögliche auf den Interventionseffekt Einfluss nehmende Faktoren und Zusammenhänge eruiert werden.

In der Analyse des Interventionseffektes zeigten Interventions- und Kontrollgruppe auf allen Fatigue- und Funktionsskalen sowie in den Scores zur funktionsbezogenen, symptomorientierten und globalen Lebensqualität eine gegenläufige Entwicklung mit Verbesserungen der Interventions- und Verschlechterungen der Kontrollgruppe an. Die resultierenden Unterschiede wiesen hierbei im Gruppenvergleich in einem Großteil der genannten Dimensionen statistische Signifikanz auf. Die höchsten Effektstärken mit einem jeweils mittleren Effekt wurden dabei für allgemeine und mentale Fatigue, emotionale und kognitive Funktion, funktionsbezogene und globale Lebensqualität sowie für die QLQ-C30 Fatigue-Skala ermittelt. Des Weiteren kam es innerhalb der Interventionsgruppe zu einer, wenn auch nicht statistisch signifikanten, Verminderung des Anteils psychisch belasteter Patienten um knapp 5 %, während der Anteil in der Kontrollgruppe um knapp 13 % anstieg. In der Regressionsanalyse zeichneten sich die Gruppenunterschiede ebenfalls ab. So ging eine Zugehörigkeit zur Interventionsgruppe auf allen untersuchten Skalen signifikant mit einer Verminderung der Fatigue und der summierten Symptombelastung (S-LQ) sowie mit einer Erhöhung der globalen und funktionsbezogenen Lebensqualität einher.

5.2 Diskussion der Ausgangslage

Um eine differenzierte Einordnung der Ergebnisse zu ermöglichen, ist es zunächst notwendig, die Ausgangslage zum Zeitpunkt T_0 zu kennen.

In Deutschland leben derzeit etwa 1.357.000 Frauen und ca. 1.345.000 Männer, bei denen innerhalb der letzten zehn Jahre eine Krebserkrankung diagnostiziert wurde.² Im Vergleich zu diesem in der Realität überwiegend ausgeglichenen Geschlechterverhältnis, wich das Verhältnis in der untersuchten Studienpopulation mit ca. 60 zu 40 % zugunsten der weiblichen Teilnehmer etwas ab. Dies lässt sich vorrangig durch den mit 40,7 % hohen Anteil gynäkologischer Tumoren begründen. Dennoch wurde, im Vergleich zu den in 2.4 erwähnten Interventionsstudien zu Bewegungsinterventionen bei *Targeted Therapy* Patienten von Rosenberger *et al.*⁷⁹ und Hwang *et al.*⁸⁰, durch die vorliegende Studienpopulation ein wesentlich größeres Spektrum an Krebsentitäten abgedeckt. Im Gegensatz zu den bisherigen bewegungstherapeutischen Interventionsstudien, bei denen überwiegend Patienten unter

einer TKI-Therapie untersucht wurden^{79,80}, bildete die vorliegende Dissertationsarbeit zudem eine weitaus repräsentativere *Targeted Therapy* Population ab, da hierbei ein Großteil der Wirkstoffgruppen enthalten war. Auch war die Studienpopulation mit 59 Patienten größer als die Populationen der genannten Studien^{79,80}, die 20 bzw. 24 Patienten insgesamt einschlossen.

Im Hinblick auf die statistische Analyse wiesen die Kollektive der Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich der soziodemographischen und medizinischen Daten sowie in Bezug auf die Baseline-Werte keine signifikanten Unterschiede auf, sodass prinzipiell von ähnlichen Voraussetzungen zum Beginn der Intervention ausgegangen werden kann. Im Vergleich der Baseline-Werte für Fatigue und Lebensqualität der Gesamtpopulation mit der Allgemeinbevölkerung ließen sich erhebliche und signifikante Unterschiede feststellen, die auf eine initial stark ausgeprägte Fatigue-Symptomatik sowie bereits bestehende Einbußen in der globalen Lebensqualität im Gesamtkollektiv hindeuten. Dies kann unter anderem, wie in Kapitel 2.2.2 dargelegt, auf die durch die Krebsdiagnose hervorgerufene krisenhafte Belastungssituation zurückgeführt werden.⁴³ Die deutlich erhöhte Fatigue-Symptomatik kann durch die in 2.2.1 erläuterten multifaktoriellen Einflussfaktoren der Krebs-assoziierten Fatigue erklärt werden, welche unter anderem ein Resultat aus der Krebserkrankung an sich sowie den Therapienebenwirkungen ist.^{28–30} Fatigue hat bei *Targeted Therapy* Patienten bereits eine Prävalenz von 30 – 60 %^{13,19,24,31,32} und hinzu kommen Faktoren wie beispielsweise eine zusätzliche Chemotherapie, die in der vorliegenden Studienpopulation bei mehr als 80 % der Patienten durchgeführt wurde. Auch decken sich die deutlichen Einschränkungen in der Lebensqualität sowie die starke Fatigue-Symptomatik mit den Erkenntnissen multipler Studien, die diesbezüglich hohe Prävalenzen bei Krebspatienten festgestellt haben.^{40,44,81,117}

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1. Der Einfluss der OTT-Intervention auf die Entwicklung von Fatigue, Lebensqualität und psychischer Belastung

Zahlreiche Studien konnten bereits den therapeutischen Effekt von Bewegungstherapie auf die Verbesserung des Fatigue-Syndroms und der Lebensqualität bei onkologischen Patienten hinreichend belegen.^{57,59,63} Auch die vorliegende Dissertationsarbeit unterstreicht diese Erkenntnisse. Die Teilnehmer der Interventionsgruppe zeigten im Gruppenvergleich signifikante und zum Teil klinisch relevante Verbesserungen in nahezu allen Fatigue-Dimensionen, auf einem Großteil der QLQ-C30 Funktionsskalen sowie hinsichtlich der globalen Lebensqualität. Die gegenläufige Entwicklung der Kontrollgruppe auf diesen Skalen unterstreicht diesen Effekt zusätzlich. Als weiterer Beleg für die Wirksamkeit der Bewegungsintervention können zudem die Ergebnisse der Regressionsanalyse herangezogen werden, in denen die Zugehörigkeit zur Interventionsgruppe in allen

untersuchten Dimensionen der Fatigue und Lebensqualität als signifikanter Prädiktor für eine Verbesserung dieser ermittelt werden konnte. Kaum Unterschiede zeichneten sich dagegen in der Untersuchung der übrigen QLQ-C30 Symptomskalen ab, obwohl auch hierzu in der Literatur Hinweise bezüglich der Wirksamkeit von Bewegungstherapie bei beispielsweise Schlaflosigkeit und Schmerzen existieren. Allerdings ist die Evidenz für die genannten Symptome nur moderat bis schwach.⁷² Weitere mögliche Erklärungen können zudem eine bereits zum Zeitpunkt T₀ gut eingestellte symptomatische Begleitmedikation oder eine geringe Ausprägung der Symptomatik sein. Des Weiteren werden zur Verbesserung der Schlafqualität Trainingsfrequenzen von drei- bis viermal pro Woche empfohlen⁶¹, was durch die hiesige Interventionsgruppe mit durchschnittlich einem Training pro Woche nicht erreicht werden konnte. Zur bewegungstherapeutischen Behandlung der Krebs-assoziierten Fatigue werden zwar für gewöhnlich ebenfalls höhere Trainingsfrequenzen mit zwei bis drei Einheiten pro Woche empfohlen⁶¹, allerdings ließen sich in einigen Studien auch unter geringeren Intensitäten bereits Verbesserungen erreichen.^{63,81} Dennoch muss bei der Beurteilung des Gruppenvergleichs in der vorliegenden Studienpopulation berücksichtigt werden, dass dieser in einigen Skalen nicht nur durch die Verbesserungen der Interventionsgruppe, sondern auch durch die zum Teil signifikanten Verschlechterungen der Kontrollgruppe beeinflusst wurde. Hinzu kommt, dass es innerhalb der Interventionsgruppe nicht auf allen Skalen zu einer statistisch signifikanten Verbesserung kam. Dies legt die Vermutung nahe, dass bei *Targeted Therapy* Patienten zur signifikanten Verbesserung der übrigen Fatigue- und Lebensqualitätsdimensionen, wie beispielsweise der mentalen Fatigue, der reduzierten Motivation und der physischen Funktion, höhere und den ACSM Guidelines⁶¹ entsprechende Trainingsfrequenzen erforderlich wären.

In der im Vergleich zur üblichen Trainingsempfehlung niedrigeren Trainingsfrequenz der Interventionsgruppe kann auch eine Erklärung für die fehlende Signifikanz hinsichtlich der Minderung der psychischen Belastung liegen, da auch hierzu die stärkste Evidenz bei Trainingshäufigkeiten von zwei bis drei Einheiten pro Woche vorliegt.⁶¹ Dennoch lässt sich ein positiver Trend abzeichnen, da es im Laufe der Zeit auf Seiten der Interventionsgruppe zu einer geringfügigen Verminderung des HADS-T-Medianwerts kam, während der Median der Kontrollgruppe zunahm. Die Prävalenz der psychischen Belastung zeigte hierbei im Verlauf des OTT-Programms in der Interventionsgruppe eine Abnahme von 5,2 % und einen Anstieg von 13,3 % in der Kontrollgruppe. Vor dem Hintergrund der fundierten Studienlage zu körperlicher Aktivität bei psychischer Belastung onkologischer Patienten^{104,105} lässt sich somit mutmaßen, dass in zukünftigen Studien durch eine höhere Trainingsfrequenz sowie eine gegebenenfalls größere Studienpopulation auch in einem Studienkollektiv von *Targeted Therapy* Patienten diesbezüglich signifikante Verbesserungen sowie ein statistisch relevanter Unterschied im Gruppenvergleich erreicht werden könnten.

Des Weiteren lässt sich ein Zusammenhang zwischen den aus der Bewegungsintervention resultierenden Verbesserungen von Fatigue, Lebensqualität und psychischer Belastung erkennen. So ergaben sich in der Korrelationsanalyse signifikante moderate Zusammenhänge zwischen allen drei Variablen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die in Kapitel 2.2.1 dargelegte Multidimensionalität und Multikausalität der Krebs-assoziierten Fatigue sowie ihre Auswirkungen auf alle Lebensbereiche.^{28,30,35} Doch auch bei der Lebensqualität und der psychischen Belastung handelt es sich um multidimensionale Variablen.^{45,106} Zwar impliziert Korrelation nicht zwangsläufig Kausalität¹⁰⁷, allerdings finden sich in der Literatur zahlreiche Hinweise für eine kausale Interferenz von Fatigue und Lebensqualität, Lebensqualität und psychischer Belastung sowie psychischer Belastung und Fatigue.^{30,108,109} Vor diesem Hintergrund ist auch eine gegenseitige Beeinflussung aller drei Parameter in der vorliegenden Studienpopulation möglich, zumal es in der Interventionsgruppe zu einer skalenübergreifenden Verbesserung der Fragebogenwerte mit zum Teil vorliegender Signifikanz und klinischer Relevanz kam, während in der Kontrollgruppe parallel dazu eine Verschlechterung der Werte beobachtet werden konnte.

Die in der Kontrollgruppe beobachteten, zum Teil signifikanten Verschlechterungen der Fragebogenwerte lassen sich durch mehrere Faktoren erklären. Zum einen muss bedacht werden, dass unter der medizinischen Therapie an sich bereits im Laufe der Zeit neue Nebenwirkungen auftreten können oder sich bestehende verschlechtern können. Während die Interventionsgruppe diesen in einigen Dimensionen der Fatigue- und Lebensqualität signifikant entgegenwirken konnte, hatte das mit weniger als einer Einheit pro Woche deutlich unter der bewegungstherapeutischen Empfehlung der ACSM⁶¹ durchgeführte Training keinen Einfluss auf die Symptomatik und die Lebensqualität der Patienten in der Kontrollgruppe. Zudem muss bedacht werden, dass nachdem der initiale und durch die Erstdiagnose ausgelöste Stress aufgrund des Therapieansprechens zum Teil nachlässt, in der nachfolgenden Phase die chronischen Therapienebenwirkungen hervortreten.⁴⁹ Wird diesen nicht mit Maßnahmen, wie beispielsweise einer regelmäßigen Bewegungstherapie entgegengewirkt, kann sich dies in einer Verschlechterung der entsprechenden Fragebogenwerte widerspiegeln.⁴⁹ Auch finanzielle Probleme können sich auf die Lebensqualität auswirken⁴⁴ und konnten in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T₀ in erhöhtem, jedoch nicht signifikant von der Interventionsgruppe abweichendem, Ausmaß beobachtet werden. Des Weiteren können der lange Interventionszeitraum, in dem neue Lebenssituationen und Schicksalsschläge sowie Rezidive der Krebserkrankung auftreten können oder weitere, multifaktorielle Einflüsse zu einer zusätzlichen Verschlechterung von Fatigue, Lebensqualität und psychischer Belastung führen. Einige der möglichen Einflussfaktoren werden in den nachfolgenden Abschnitten ausführlich diskutiert.

5.3.2. Der Einfluss der allgemeinen körperlichen Aktivität

Zwar deuten die signifikant unterschiedlichen Entwicklungen von Fatigue und Lebensqualität im Gruppenvergleich sowie die in mehreren Skalen erreichten klinisch relevanten und signifikanten Verbesserungen der Interventionsgruppe auf einen ursächlichen Effekt durch die OTT-Bewegungsintervention hin, jedoch müssen auch weitere Einflussfaktoren mitberücksichtigt und diskutiert werden. Mögliche und relevante Einflussfaktoren sind dabei Veränderungen in der gesamten, allgemeinen körperlichen Aktivität abseits der OTT-Trainingsfläche, die auch die Aktivität im Berufsleben und während der Freizeit mit einschließt, sowie die Entwicklung der körperlichen Inaktivität, die durch die Sitzzeit erfasst werden kann. Sowohl die Gesamtbewegung als auch die Sitzzeit wurden daher mithilfe des GPAQ-Fragebogens analysiert.

Insbesondere vor dem Hintergrund der zuvor genannten Studien von Kummer *et al.*⁸¹ und Carayol *et al.*⁶³, die zu dem Entschluss kamen, dass etwas körperliche Aktivität besser sei als Inaktivität und auch Faktoren wie die Freizeitbewegung eine Rolle zu spielen scheinen, würden signifikante Abweichungen in den Werten des GPAQ-Fragebogens zwischen den Kollektiven auf einen deutlich aktiveren bzw. inaktiveren Lebensstil einer der beiden Gruppen hinweisen. Folglich wäre somit eine potenzielle Verzerrung des eigentlichen Effektes der Bewegungsintervention denkbar. In der durchgeführten Subgruppenanalyse konnten allerdings diesbezüglich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen sowie innerhalb eines Kollektivs festgestellt werden. Auch die in beiden Kollektiven nur geringfügige Differenz der Medianwerte für die wöchentliche Gesamtbewegung kann angesichts fehlender statistischer Signifikanz als nur unwesentlich gewertet werden und spricht somit gegen eine maßgebliche Beeinflussung der Fragebogenwerte. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Analyse des GPAQ-Fragebogens aufgrund fehlender Daten nur für einen kleinen Teil der Studienpopulation erfolgen konnte, was die Aussagekraft dementsprechend einschränkt. So kann beispielsweise angesichts der zum Zeitpunkt T_0 beobachteten leicht höheren Gesamtbewegung in der Interventionsgruppe ein bereits vor Beginn der OTT-Intervention aktiverer Lebensstil dieses Kollektivs dennoch nicht sicher ausgeschlossen werden. Da auch ein zunehmend inaktiver Lebensstil zu einer Zunahme von Fatigue beitragen kann³⁰, kann die geringfügige Zunahme der Sitzzeit innerhalb der Kontrollgruppe als ein möglicher Hinweis darauf angesehen werden. Auch die Korrelationsanalyse ergab einen signifikant positiven Zusammenhang von Sitzzeit und Fatigue, wobei diese allerdings mit Vorsicht interpretiert werden muss, zumal die Zunahme der Sitzzeit auch eine Konsequenz der höheren Fatigue-Symptomatik darstellen kann und Korrelation sich zudem nicht zur Detektion kausaler Zusammenhänge eignet.¹⁰⁷

5.3.3. Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren

Neben der allgemeinen Aktivität des Lebensstils müssen noch einige weitere mögliche Einflussfaktoren diskutiert werden. So identifizierten beispielsweise Fisch *et al.* unter anderem einen niedrigen Baseline-Wert, das männliche Geschlecht, das Krebsstadium, die körperliche Leistungsfähigkeit sowie das Vorliegen einer Depression oder weiterer Komorbiditäten als schwer modifizierbare Prädiktoren für eine Verschlechterung von Fatigue.¹¹⁰ In der vorliegenden Arbeit stellte sich das weibliche Geschlecht hinsichtlich einer Verbesserung von allgemeiner Fatigue als signifikante einflussnehmende Variable heraus. Einen möglichen Erklärungsansatz hierfür können geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich des Unterstützungsbedürfnisses darstellen.^{111,112} Zwar existieren in der Literatur nur wenige Studien, die sich mit dem Unterstützungsbedürfnis bei Fatigue befassen, jedoch liegen einige Arbeiten zu dieser Thematik bei onkologischen Patienten im Allgemeinen vor.^{111,112} Eine Studie von Brix *et al.* befasste sich mit dem Unterstützungsbedarf bei Krebspatienten unter radioonkologischer Behandlung.¹¹¹ Dieser war bei mehr als 70 % der Patienten erhöht und nahm zudem bei höheren Fatigue-Scores zu.¹¹¹ In der vorliegenden Studienpopulation wiesen die weiblichen Teilnehmer allerdings, anders als in der Allgemeinbevölkerung, niedrigere Baseline-Werte für alle Fatigue-Dimensionen als die männlichen Teilnehmer auf. Eine weitere Studie von Sanson-Fisher *et al.* untersuchte die Prävalenz und Prädiktoren in Bezug auf unerfüllte Bedürfnisse onkologischer Patienten und kam zu dem Schluss, dass jüngeres Alter und weibliches Geschlecht mit einer erhöhten Prävalenz unerfüllter Bedürfnisse assoziiert sind.¹¹² Zwar ließen sich die Erkenntnisse von Sanson-Fisher *et al.*¹¹² bezüglich des Geschlechts auf die Dimension der allgemeinen Fatigue übertragen, allerdings bliebe dann weiterhin ungeklärt, weshalb die Entwicklung der übrigen Fatigue-Skalen nicht ebenfalls eine signifikante Assoziation mit dem Geschlecht aufwies. Zudem muss die hiesige kleine Stichprobengröße von 59 Patienten und der in der vorliegenden Studienpopulation größere Anteil weiblicher Teilnehmer berücksichtigt werden. Vor diesem Hintergrund kann die Signifikanz des Prädiktors „Geschlecht“ in der durchgeführten Regressionsanalyse zu allgemeiner Fatigue am ehesten als Zufallseffekt angesehen werden und bedarf weiterer Untersuchungen in größeren Studienpopulationen. Das Alter konnte in der vorliegenden Arbeit in keiner der untersuchten Fatigue- oder Lebensqualitätsdimensionen als statistisch relevante Einflussvariable identifiziert werden.

Des Weiteren stellte sich der zum Zeitpunkt T₀ erfasste BMI in den Regressionsanalysen zu allgemeiner und mentaler Fatigue sowie zur reduzierten Aktivität und Motivation als signifikanter Prädiktor heraus. Obwohl Übergewicht und hohe BMI-Werte in der Literatur als Risikofaktoren für die Entstehung sowie Persistenz von Fatigue gezählt werden³⁰, war in den Regressionsanalysen ein höherer BMI-Wert mit einer Verminderung von Fatigue assoziiert. Ein solcher Zusammenhang wurde auch in einer Studie von Kenkhuis *et al.* aus dem Jahr

2021 beobachtet, die die Fettgewebe- und Muskelmasse bei Patienten mit Kolorektalkarzinomen im Zusammenhang mit der Lebensqualität über einen Zeitraum von 24 Monaten analysierten.¹¹³ Ein höherer BMI war hierbei, unabhängig vom BMI-Wert zum Diagnosezeitpunkt, mit einer Reduktion der Fatigue-Symptomatik und einer höheren Lebensqualität assoziiert und spiegelte laut den Autoren die Erholung der Körperkomposition wider.¹¹³ Eine Querschnittsstudie von Grimmett *et al.*, die den Zusammenhang zwischen dem Lebensstil und der Lebensqualität bei Darmkrebsüberlebenden untersuchte, fand ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen hohen BMI-Werten und einer niedrigeren Fatigue-Symptomatik sowie einer höheren Lebensqualität.¹¹⁴ Diese wurde damit begründet, als dass ein geringeres Körpergewicht eine mögliche Konsequenz von Therapie- und Krankheitsassoziierten Symptomen sowie postoperativen Komplikationen darstellen kann, wodurch sich der höhere BMI-Wert in der von den Autoren untersuchten Population als scheinbar protektive Einflussvariable herausstellte.¹¹⁴ Zwar waren Kolorektalkarzinome in der untersuchten Studienpopulation der vorliegenden Dissertationsarbeit nur bei zwei Patienten vertreten, jedoch kann dieser Erklärungsansatz auch für die in den Regressionsanalysen beobachteten Effekte in Betracht gezogen werden, zumal der Anteil der Patienten mit Prädisposition sowie manifester Adipositas zum Zeitpunkt T_0 in beiden Gruppen bei jeweils knapp 40 % lag. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass keine Daten für den BMI zum Zeitpunkt T_x vorlagen und zusätzlich nicht bekannt ist, ob und in welchem Ausmaß bereits vor dem Zeitpunkt T_0 Gewichtsveränderungen bestanden. Eine Entwicklung des BMI-Werts im Zeitverlauf, wie bei Kenkhuis *et al.*¹¹³, würde eine bessere Beurteilung dieser Einflussvariable ermöglichen. Angesichts der Komplexität dieses Sachverhaltes sind somit entsprechend weitere Untersuchungen notwendig, um den Zusammenhang vom BMI und der Fatigue-Entwicklung in einer Population von *Targeted Therapy* Patienten hinreichend zu erklären. Als weitere Einflussvariable wurde außerdem die Art der *Targeted Therapy* in die multiplen linearen Regressionen mitaufgenommen. Vor dem Hintergrund, dass monoklonale Antikörper häufiger intervallweise parenteral verabreicht werden und keine tägliche orale Einnahme, wie der Großteil der *Small Molecules* erfordern¹², war ein konsekutiv möglicher negativer Einfluss einer *Small Molecule* Therapie auf die Entwicklung von Fatigue und Lebensqualität denkbar. Zwar resultierte auch ein dementsprechend inverser Zusammenhang zwischen der Therapie mit *Small Molecules* und einer Verbesserung aller untersuchten Dimensionen der Fatigue und Lebensqualität, allerdings waren diese Ergebnisse nicht signifikant. Am ehesten zeigte sich noch ein dezenter Trend bei der Untersuchung der symptomorientierten Lebensqualität, bei welcher der p-Wert für die Therapieart 0,082 betrug, während die p-Werte in den übrigen Modellen weit über 0,1 lagen. Allerdings müssen in diesem Fall auch die, im Gegensatz zu den anderen Regressionsmodellen, nur mittlere Anpassungsgüte des Gesamtmodells der symptomorientierten Lebensqualität sowie die nur mittlere Korrelationsstärke berücksichtigt

werden. Da die S-LQ ein Summenscore aus neun einzelnen Skalen ist und somit ein komplexes, von einer Vielzahl an Faktoren beeinflusstes Phänomen darstellt, ist die Vorhersagekraft des entsprechenden Regressionsmodells begrenzt und spiegelt sich entsprechend in der Anpassungsgüte wider. Des Weiteren sollte bedacht werden, dass einige Patienten mit mehreren Antikörper- oder *Small Molecule* Präparaten behandelt wurden und folglich zum Teil verschiedene Wirkstoffkombinationen erhalten haben. Diese Wirkstoffkombinationen wurden in der vorliegenden Arbeit aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht im Detail als Einflussvariablen untersucht. Auch fand keine genauere Differenzierung zwischen den verschiedenen Wirkstoffen statt. So wurden Checkpoint-Inhibitoren beispielsweise lediglich innerhalb der Kontrollgruppe verabreicht. Angesichts der Tatsache, dass Checkpoint-Inhibitoren aufgrund ihrer immuntherapeutischen Wirkung jedoch mit einer massiv erhöhten Fatigue-Prävalenz assoziiert sind und eine früh, innerhalb der ersten vier Wochen, auftretende Fatigue mit einem kürzeren Gesamt- und progressionsfreien Überleben assoziiert ist^{11,115}, wäre eine genauere Unterscheidung der Wirkstoffe von besonderem Interesse für die klinische Praxis. Im Falle eines signifikanten Zusammenhangs könnten so beispielsweise für Patienten, die aufgrund ihrer medizinischen Therapie von einer Bewegungsintervention stärker profitieren oder der Berücksichtigung spezifischer Faktoren bedürfen, personalisierte Therapieansätze entwickelt und diese gezielter auf den individuellen Behandlungsplan abgestimmt werden.

Als letzte Einflussvariable wurde schließlich der Baseline-Wert der jeweils untersuchten Differenzwerte von Lebensqualität und Fatigue in die Regressionsanalyse aufgenommen, da dieser als repräsentativer Maßstab den Zustand der Teilnehmer zum Interventionsbeginn darstellt. Dieser stellte sich in allen untersuchten Dimensionen als signifikanter Prädiktor heraus. Wie auch bei Fisch *et al.*, die in einem niedrigen Baseline-Wert einen signifikanten Prädiktor für die Verschlechterung einer Fatigue identifizierten¹¹⁰, konnte auch in der vorliegenden Arbeit eine ähnliche Beobachtung gemacht werden. Ein höherer Baseline-Wert war signifikant positiv mit höheren Fatigue-Differenzwerten und somit mit einer Verbesserung der Fatigue assoziiert. Auch hinsichtlich der symptomorientierten Lebensqualität, die unter anderem die Fatigue-Symptomatik mit einschließt, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen höheren Baseline-Werten und einer Abnahme der Symptombelastung. Bei den Skalen zur funktionsbezogenen und globalen Lebensqualität zeigte sich ein demgegenüber inverses Verhältnis, bei welchem sich eine höhere Baseline-Lebensqualität als signifikant positiver Prädiktor für eine im Verlauf weitere Verbesserung der Lebensqualität präsentierte. Dies könnte möglicherweise darauf hindeuten, dass Patienten, die bereits vor Interventionsbeginn eine höhere Lebensqualität aufwiesen, über mehr Ressourcen und Bewältigungsstrategien verfügten oder besser mit den Herausforderungen ihrer Erkrankung umgehen konnten. So stellten auch Jia-Hao-Law *et al.* in einer Studie aus

dem Jahr 2023 fest, dass Patienten, die bereits vor ihrer tumorchirurgischen Operation über eine höhere kognitive, körperliche und soziale Funktion im QLQ-C30 verfügten, auch nach der Behandlung eine höhere Lebensqualität als Patienten mit initial niedrigeren Werten zeigten.¹¹⁶

5.4 Limitierungen

Das Studiendesign des von 2012 bis 2020 durchgeführten OTT-Modellprojekts zeichnet sich insbesondere dadurch aus, als dass dieses auf Real World Data basiert. Dies hat den Vorteil, dass die resultierenden Ergebnisse die realen Gegebenheiten in einem klinischen Setting besser demonstrieren und eine repräsentativere Patientenpopulation als die üblichen randomisiert-kontrollierten Studien abbilden können.¹¹⁸ Für letztere erfolgt gewöhnlicherweise eine initiale Selektion geeigneter Patienten, weshalb multiple Ein- und Ausschlusskriterien formuliert werden.⁶¹ Die schließlich resultierende Stichprobe weist oftmals höhere körperliche Funktionen und Bewegungsmotivationen auf, welche sich allerdings nicht vollständig auf die breitere Population der Krebspatienten übertragen lassen.⁶¹ Auch erfassen die meisten randomisiert-kontrollierten Studien, die sich mit dem Themenbereich der Bewegungstherapie bei onkologischen Patienten befassen, den Verlauf der Patienten oftmals über höchstens zwölf Wochen.^{59,79,80} Das auf RWD basierende Setting der OTT-Studie ermöglicht hingegen, angesichts des zum Teil langen Interventionszeitraums, eine längerfristige Beobachtung und Erfassung der Interventionseffekte. Gleichzeitig muss jedoch bedacht werden, dass RWD das Risiko eines Selektionsbias bergen und dieses in der vorliegenden Arbeit zusätzlich durch die erst nachträglich erfolgte, nicht randomisierte, Gruppeneinteilung verstärkt worden sein könnte.¹¹⁸ So kann die Zugehörigkeit zur Kontrollgruppe bereits an sich einen Hinweis auf einen inaktiveren Lebensstil darstellen. Auch müssen mögliche Störfaktoren berücksichtigt werden, die sich durch nicht erfasste oder unbekannte Einflussfaktoren ergeben können. So wäre es beispielsweise denkbar, dass die Patienten in der Interventionsgruppe auf mehr Bewegungserfahrung zurückgreifen konnten oder anderweitige, nicht dokumentierte individuelle Ausgangsunterschiede zwischen den Teilnehmern bestanden. Auch der lange Beobachtungszeitraum kann zusätzlich dazu beitragen, da es währenddessen zu einem potenziellen Auftreten verschiedener kritischer Lebensereignisse kommen kann, welche möglicherweise in der Kontrollgruppe häufiger vorkamen. Zudem muss bedacht werden, dass einige Teilnehmer einen weiteren Anreiseweg zur OTT als andere Teilnehmer haben könnten und auch dies somit ein potenzieller Grund für die geringere Trainingsadhärenz der Kontrollgruppe wäre. An dieser Stelle sollte jedoch ergänzend erwähnt werden, dass auch die Trainingsadhärenz der Interventionsgruppe mit einer Trainingseinheit pro Woche nicht den angestrebten und üblicherweise empfohlenen Trainingshäufigkeiten von zwei bis drei Einheiten⁶¹ entsprach und unter anderem aus einem längeren Anfahrtsweg resultiert haben könnte. Angesichts der genannten Faktoren kann eine definitive kausale Interferenz durch RDW-Studien erschwert werden.¹¹⁸ Sicherlich ließen sich solche Störfaktoren durch eine

Randomisierung der Teilnehmer minimieren, allerdings entspräche ein solches Studiendesign in der Folge nicht mehr dem Charakter eines zur Implementierung der Bewegungstherapie in die onkologische Standardversorgung gedachten Versorgungsprojekts. Zudem existiert, wie in Kapitel 2.3 dargelegt, bereits eine fundierte Datenlage, die die Effizienz der Bewegungstherapie als supportive Ressource in der Onkologie hinreichend belegt.^{42,57–60,63} Projekte, die die theoretischen Erkenntnisse aus der Wissenschaft in die Praxis überführen und standardisierte Strukturen schaffen, existieren dagegen kaum⁷⁶, was das Konzept der Onkologischen Trainingstherapie zu einem bislang einzigartigen Modellprojekt macht.

Als weitere Limitierung muss die ausschließliche Verwendung rein subjektiver Fragebögen zur Symptomerfassung erwähnt werden. So sind zwar der MFI, EORTC QLQ-C30, HADS- und GPAQ-Fragebogen, wie in 3.1.3 erläutert, international validierte und etablierte klinische Messinstrumente zur Beurteilung von Fatigue, Lebensqualität, psychischer Belastung und zur Erfassung der körperlichen Aktivität, jedoch können diese dennoch in ihrer Genauigkeit eingeschränkt werden. Beispielsweise können eine angenommene soziale Erwünschtheit oder Fehlinterpretationen durch die Teilnehmer eine Beeinflussung ihrer Antworten bewirken. Des Weiteren beziehen sich die Fragen meist auf den Verlauf einer gesamten Woche, sodass Erinnerungsverzerrungen ein weiteres Risiko für einen potenziellen Störfaktor bergen. Zudem muss bedacht werden, dass die Teilnehmer der vorliegenden Arbeit bereits zum Zeitpunkt T_0 eine starke mentale Fatigue aufwiesen und demzufolge nicht ausgeschlossen werden kann, dass Konzentrationseinschränkungen die Antworten in einigen Fragebogen-Skalen beeinflusst haben könnten. Hinsichtlich des GPAQ-Fragebogens stellten Gaede-Illig *et al.* 2014 fest, dass die subjektiven Antworten gesunder Studienteilnehmer oftmals große Abweichungen vom tatsächlichen Energieverbrauch zeigten.¹¹⁹ Durch die Hinzunahme einer zusätzlichen, objektiven Komponente, beispielsweise in Form eines Fitnessarmbandes, könnte die Genauigkeit der Symptomerfassung dementsprechend verbessert werden.¹¹⁹ Da das OTT-Modellprojekt allerdings die realen Gegebenheiten abbilden soll, war in diesem Rahmen eine Konzepterweiterung durch objektive Messmethoden nicht möglich.

Hinsichtlich der verwendeten Methoden ist eine zentrale Limitierung die Generierung des Datensatzes. Zwar hatten innerhalb des gesamten Interventionsprogramms 124 Patienten unter einer *Targeted Therapy* in der OTT trainiert, jedoch lagen nur für 59 dieser Patienten auch für die Zeitpunkte T_0 und T_x die entsprechenden Daten des Fatigue- und Lebensqualitätsfragebogens vollständig vor. Aus diesem Grund wurden die übrigen Patienten nicht in den Datensatz der vorliegenden Arbeit eingeschlossen. Dieses Vorgehen führte einerseits zu einem weitestgehend vollständigen Datensatz, anhand dessen eine qualitative und umfassende Analyse ermöglicht wurde, andererseits wurden dadurch möglicherweise mehr Teilnehmer ausgeschlossen als notwendig. Bei dem Zeitpunkt T_x handelte es sich um den letzten Evaluationszeitpunkt, der bei Beendigung des OTT-Programms stattfand.

Angesichts des meist langen Interventionszeitraums mit im Median 250 Tagen auf Seiten der Interventions- und 338 Tagen bei der Kontrollgruppe, wäre es im Hinblick auf zukünftige Arbeiten daher interessant zu untersuchen, wie sich die Teilnehmer auch in der Zeit dazwischen entwickelt haben, zumal der Großteil davon mehrere Evaluationszeitpunkte wahrgenommen hat. Dadurch könnten möglicherweise weitere Teilnehmer der 124 *Targeted Therapy* Patienten eingeschlossen werden, was einen größeren Stichprobenumfang mit entsprechend stärkerer Aussagekraft zur Folge hätte. Zusätzlich ließe sich durch dieses Vorgehen auf Imputationsmethoden, wie die in dieser Arbeit zur Anwendung gekommene *Last observation carried forward* Methode, verzichten. Diese wurde im Falle einzelner fehlender Items angewendet und ermöglichte den Einschluss zusätzlicher Patienten, allerdings birgt diese auch ein nicht vernachlässigbares Risiko für Ergebnisverzerrungen.¹²⁰

Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass die vorliegende Arbeit sich aufgrund der Verletzung der Normalverteilungsannahme vorwiegend nicht parametrischer Testverfahren bedient hat. Diese haben zwar den Vorteil der Robustheit und der Unempfindlichkeit gegenüber Ausreißern, gleichzeitig verfügen sie jedoch über eine geringere statistische Power als parametrische Tests.¹⁰⁷ An dieser Stelle sollte auch bedacht werden, dass statistisch nicht signifikante Ergebnisse nicht pauschal bedeuten, dass zwischen den betrachteten Gruppen kein Unterschied existiert. Stattdessen wäre es möglich, dass die Fallzahl sowie die Power der Studie zu gering waren, um einen bestehenden Unterschied nachzuweisen.¹⁰⁷ Auf der anderen Seite sollten signifikante Ergebnisse ebenfalls kritisch hinterfragt werden, da in der vorliegenden Arbeit keine Adjustierungen für multiples Testen durchgeführt wurden und statistische Signifikanzen somit auch als Zufallseffekt auftreten können.¹⁰⁷

Abschließend muss im Hinblick auf die Interpretation der Korrelationsanalyse bedacht werden, dass es sich bei den hieraus resultierenden Ergebnissen nicht um kausale, sondern um auf Assoziationen beruhenden Zusammenhängen handelt. Diese können zwar Indizien für potenzielle Zusammenhänge liefern, bedürfen allerdings zur Abklärung einer Kausalität weiterführender Untersuchungen.¹⁰⁷

5.5 Fazit

Angesichts der bereits umfangreichen Datenlage zur Effizienz von körperlicher Bewegung bei Krebspatienten durch eine Vielzahl randomisiert-kontrollierter Studien und Metaanalysen, unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden, auf Real World Data basierten Studie, trotz einiger Limitierungen, die Wichtigkeit und Relevanz der Bewegungstherapie als supportive Ressource in der Onkologie und liefern wichtige Erkenntnisse für die klinische Praxis. So konnten erstmals für eine größere Studienpopulation von Patienten unter einer *Targeted Therapy* Hinweise für den Nutzen einer supervidierten, unter realen Konditionen durchgeführten und aus einem kombinierten Kraft-Ausdauertraining bestehenden individualisierten Bewegungstherapie hinsichtlich der Verbesserung von Fatigue und

Lebensqualität gefunden werden. Patienten unter einer *Targeted Therapy* leiden oftmals an einer breiten Palette von Nebenwirkungen, von denen die Krebs-assoziierte, chronische Fatigue angesichts ihrer multidimensionalen Symptomatik eine der belastendsten ist. Sowohl die Fatigue, als auch die unter anderem aus den langen Therapiezeiträumen einer *Targeted Therapy* resultierenden Rahmenbedingungen, führen dabei bei diesen Patienten zu erheblichen Lebensqualitätsminderungen.^{27,30,49} Dementsprechend wies auch die in der vorliegenden Dissertationsarbeit untersuchte Studienpopulation eine, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, erhebliche Fatigue-Symptomatik sowie Einbußen in der globalen Lebensqualität auf.

Im Verlauf der statistischen Analyse zeigte sich, dass Patienten unter einer *Targeted Therapy* auch unter geringeren als den üblicherweise empfohlenen Intensitäten signifikante Verbesserungen hinsichtlich allgemeiner und physischer Fatigue, QLQ-C30-Fatigue, kognitiver und sozialer Funktion sowie funktionsbezogener und globaler Lebensqualität erzielen konnten, sofern die Trainingseinheiten regelmäßig und mindestens einmal wöchentlich stattfanden. Im Vergleich zu den kaum trainierenden Teilnehmern der Kontrollgruppe zeigten sich im Gruppenvergleich zudem signifikante Verbesserungen bezüglich multipler Fatigue- und Funktionsskalen. Die in den übrigen Dimensionen der Fatigue und Lebensqualität sowie in der psychischen Belastung erzielten Verbesserungen der Interventionsgruppe wiesen allerdings keine Signifikanzen auf, was mit der zu geringen Trainingsfrequenz sowie der mit insgesamt 59 Patienten dennoch eingeschränkten Stichprobengröße zusammenhängen kann.

Eine Vielzahl von Faktoren kann den Erfolg einer Bewegungsintervention beeinflussen, von denen einige ausgewählte in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden. Hierbei konnten hohe Baseline-Werte in den einzelnen Dimensionen der Lebensqualität sowie eine ebenso bereits zum Zeitpunkt T_0 bestehende ausgeprägte Fatigue-Symptomatik als signifikante Prädiktoren für eine Verbesserung von Fatigue und Lebensqualität identifiziert werden. Überraschenderweise stellte sich auch ein höherer BMI-Wert als signifikanter Prädiktor hinsichtlich der Verminderung von Fatigue heraus. Der Art der *Targeted Therapy*, dem Alter sowie dem Geschlecht schienen in der vorliegenden Studienpopulation dagegen keine einflussnehmenden Rollen zuzukommen.

Wenngleich noch zahlreiche weitere möglich zu berücksichtigende Faktoren existieren sowie einige Limitationen berücksichtigt werden müssen, so lässt sich dennoch zusammenfassen, dass das Modellprojekt der OTT ein vielversprechendes und in die Realität umsetzbares bewegungstherapeutisches Konzept geschaffen hat, von dem onkologische Patienten unter einer *Targeted Therapy* hinsichtlich der Verbesserung von Fatigue und Lebensqualität profitieren können.

5.6 Ausblick

Die in dieser Dissertationsarbeit erzielten Ergebnisse liefern wichtige Hinweise dafür, dass eine individualisierte Bewegungstherapie auch im Zusammenhang mit *Targeted Therapy* Patienten im Hinblick auf die Verbesserung von Fatigue und Lebensqualität wirksam ist. Dieser Zusammenhang sollte in weiterführenden Studien in einem randomisiert-kontrollierten Setting überprüft werden. Zukünftige Arbeiten mit dem OTT-Datensatz zu dieser Thematik könnten zudem mehr *Targeted Therapy* Patienten mit einschließen, indem auch die Evaluationszeitpunkte zwischen T_0 und T_x im Hinblick auf Veränderungen in Fatigue, Lebensqualität, psychische Belastung und körperliche Aktivität zur Analyse herangezogen werden. Mit einer größeren Studienpopulation wäre zudem die Verwendung parametrischer Analyseverfahren möglich, die im Vergleich zu nicht-parametrischen Verfahren meist eine höhere statistische Power¹⁰⁷ aufweisen und die Berücksichtigung mehrerer Einflussvariablen erlauben. Insbesondere die Entwicklung psychischer Belastungen und körperlicher Aktivität könnten dann umfassender analysiert werden. Des Weiteren sollte in größeren Studienpopulationen der Zusammenhang zur Art der *Targeted Therapy* gezielter untersucht werden. So wäre es beispielsweise denkbar, in separaten Studien den Einfluss immuntherapeutischer Checkpoint-Inhibitoren auf den Effekt bewegungstherapeutischer Versorgungsprogramme zu analysieren, da diese Patienten häufig unter einer massiv ausgeprägten Fatigue-Symptomatik und entsprechenden Einbußen der Lebensqualität leiden.^{11,30,115} Eine genaue Kenntnis solcher Einflussfaktoren könnte dazu beitragen, die Effizienz und Wirksamkeit der onkologischen Bewegungstherapie zu optimieren.

Im Hinblick auf die onkologische Therapie könnte zudem in größeren Populationen von *Targeted Therapy* Patienten eine genauere Differenzierung des Zeitpunktes der Akuttherapie einen weiteren Untersuchungsansatz darstellen. Da viele Patienten eine *Targeted Therapy* noch längere Zeit nach Abschluss der Akuttherapie erhalten^{48,49}, könnten auf diese Weise mögliche weitere Störfaktoren eliminiert und homogenere Teilnehmvoraussetzungen für die statistische Analyse geschaffen werden. So könnten beispielsweise separate Analysen für die Patienten, die während des gesamten OTT-Zeitraums zusätzlich eine Chemo- oder Strahlentherapie erhalten haben, erfolgen. Die Patienten, die die Akuttherapie vor einem Monat abgeschlossen haben und die, bei denen die Behandlung länger als ein Jahr zurückliegt, könnten entsprechend ebenfalls separat betrachtet werden. Eine weitere Möglichkeit wäre, die Differenzierung des Therapiezeitpunktes als unabhängige Variable in eine Regressionsanalyse aufzunehmen und im Hinblick auf einen möglichen vorhersagenden Effekt zu untersuchen. Ein weiterer, nicht vollständig vernachlässigbarer Faktor stellt außerdem das allgemeine körperliche Aktivitätsniveau^{30,63,81} dar, welches in der vorliegenden Arbeit im Rahmen einer Subgruppenanalyse betrachtet wurde. In diesem Zusammenhang wäre es von Interesse, den Einfluss der körperlichen Aktivität abseits der OTT-Trainingsfläche

sowie der Sitzzeit auf die Entwicklung von Fatigue zu untersuchen, zumal die in dieser Arbeit durchgeführte Spearman-Korrelationsanalyse einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen einer Verminderung von Sitzzeit und einer Reduktion von Fatigue erkennen ließ. Angesichts der oftmals starken Fehlerbehaftung der subjektiven Einschätzung von körperlicher Aktivität wäre es zudem im Hinblick auf zukünftige OTT-Studien empfehlenswert, nach Verfügbarkeit zusätzlich objektive Messverfahren zu nutzen.¹¹⁹ Einen möglichen Ansatz könnte beispielsweise die Hinzunahme von Informationen zur körperlichen Aktivität aus Fitnessarmbändern oder Smartphone-Apps der Patienten darstellen, sofern diese welche besitzen und auch nutzen. Um zudem eine möglichst lückenlose Dokumentation zu gewährleisten, wäre es hinsichtlich künftiger OTT-Studien sinnvoll, bei gegebenem Patienteneinverständnis eine sofortige Digitalisierung der Daten vorzunehmen. Insbesondere bei langen Interventionszeiträumen, wie in der vorliegenden Studie, könnte auf diese Weise einem Verlust von Daten entgegenwirkt werden, sodass sich ebenfalls größere Studienpopulationen ergeben könnten.

Eine supervidierte, individualisierte Bewegungstherapie bringt zahlreiche Vorteile mit sich und ist im Hinblick auf Prognose und Nebenwirkungsmanagement bei onkologischen Patienten von wertvollem Nutzen.^{54,61} Das Modellprojekt der OTT hat erwiesen, dass die Umsetzung dieser wissenschaftlich belegten Kenntnisse in die Realität möglich ist und ein strukturiertes und individualisiertes Versorgungskonzept geschaffen. Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass Patienten unter einer *Targeted Therapy* von diesem Konzept in Bezug auf multiple Fatigue- und Lebensqualitätsdimensionen profitieren, sofern das Training regelmäßig und mindestens einmal pro Woche stattfindet. Um jedoch einen möglichst maximalen Nutzen aus der OTT-Intervention zu ziehen und auch eine statistisch relevante Reduktion psychischer Belastungen zu bewirken, sollten häufigere Trainingseinheiten der Anspruch sein.⁶¹ Hierfür erfordert es eine Erhöhung der Trainingsadhärenz und Compliance der Patienten, wofür Aufklärung und Motivation durch bewegungstherapeutisches und medizinisches Personal unabdingbar sind.¹²¹ Dies kann beispielsweise über das Setzen klarer, realistischer Ziele, positives Feedback, eine zusätzliche Einbindung nahe stehender Angehöriger sowie im Bedarfsfall psychoonkologischer Therapeuten erfolgen, um eine für die Patienten unterstützende, verständnisvolle und motivierende Umgebung zu schaffen.⁶² Des Weiteren ist es von essenzieller Bedeutung, standardisierte, flächendeckende und in die Regelversorgung implementierte Strukturen zu schaffen.^{58,76} So könnten wohnortnahe Angebote den teilnehmenden Patienten das Erreichen der in der Literatur empfohlenen⁶¹ zwei bis drei Trainingseinheiten pro Woche bereits erheblich erleichtern.⁷⁷ Hierfür ist allerdings auch ein regelhafter und präventiver Zugang ab Diagnosestellung zur onkologischen Bewegungstherapie notwendig, zumal diese bislang nur von einzelnen Kostenträgern übernommen wird und oftmals erst bei bereits bestehenden Nebenwirkungen abgerechnet

werden kann.⁷⁷ An dieser Stelle zu nennen ist auch die Ausbildung von qualifiziertem Fachpersonal, welches für eine flächendeckende Versorgung unabdingbar ist.⁷⁷ Vor dem Hintergrund des aktuellen und durch den demographischen Wandel zukünftig weiter zunehmenden Fachkräftemangels in Deutschland, wäre eine Kostenübernahme qualifizierter bewegungstherapeutischer Fortbildungsprogramme für Physio- und Bewegungstherapeuten, wie beispielsweise der OTT-Akademie, von erheblichem Nutzen.¹²² Ein erster, bedeutender Schritt zur Überwindung dieser genannten Hürden wurde mit der aktuell noch in Arbeit befindlichen S3-Leitlinie zur Bewegungstherapie bei onkologischen Erkrankungen unternommen.⁷⁸

Um eine erfolgreiche Etablierung einer wirksamen und sicheren Bewegungstherapie zu gewährleisten, kommt allerdings auch der medizinischen Aufklärung eine relevante Rolle zu.²⁸ Dies betrifft sowohl die Aufklärung von Symptomen als auch von der Bewegungstherapie als solche.^{28,34,68} So sollte bei dem behandelnden medizinischen Personal ein stärkeres Bewusstsein für das potenziell multidimensionale Ausmaß der Krebs-assoziierten Fatigue geschaffen werden und eine in regelmäßigen Intervallen konsequent durchgeführte Erfassung der Symptomatik auf einer visuellen Analogskala mit gegebenenfalls erweiterten Assessments die Regel sein.^{36,51,68} Auch sollten Patienten bereits ab Diagnosestellung über die Vorteile körperlicher Aktivität im Hinblick auf mögliche oder gar wahrscheinlich auftretende Nebenwirkungen aufgeklärt werden.⁷² Die Auseinandersetzung mit der Bewegungstherapie als wirksame, ergänzende Ressource in der Onkologie sollte daher bestenfalls bereits über eine Implementierung dieser Kenntnisse ins Medizinstudium sowie in die Ausbildungscurricula pflegerischer und physiotherapeutischer Berufe erfolgen.⁷² Darüber hinaus können auch Aufklärungskampagnen für Patienten über den Nutzen körperlicher Aktivität hinsichtlich Krankheits- und Therapieassoziiierter Nebenwirkungen entscheidende Vorteile mit sich bringen, indem sie ein stärkeres Gesundheitsbewusstsein schaffen und über die Vermittlung von Informationen zur Gesundheitskompetenz und Selbstwirksamkeit der Patienten beitragen.⁷²

6. Literaturverzeichnis

- 1 Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland.
https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#sprg235878 (accessed Feb 12, 2023).
- 2 Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Berlin, 2021.
<https://doi.org/10.25646/8353>.
- 3 Hiddemann W, Bartram C, eds. Die Onkologie. Heidelberg: Springer-Verlag GmbH, 2009.
- 4 Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie und Toxikologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2020.
- 5 Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol* 2018; **834**: 188–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.034>.
- 6 Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; **364**: 2507–16.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782>.
- 7 P McLaughlin, A J Grillo-López, B K Link, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 2825–33.
<https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.8.2825>.
- 8 Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 2184–91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.11.022>.
- 9 Romond Edward H., Perez Edith A., Bryant John, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1673–84. <https://doi.org/10.22334/jbhost.v6i2.217.s47>.
- 10 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1960–66. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9525>.
- 11 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; **373**: 1627–39.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>.
- 12 Gerber DE. Targeted Therapies: A New Generation of Cancer Treatments. *afp* 2008; **77**: 311–19.

- 13 Lee SM, Khan I, Upadhyay S, et al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2012; **13**: 1161–70.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70412-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70412-6).
- 14 Chen D, Frezza M, Schmitt S, Kanwar J, Dou QP. Bortezomib as the first proteasome inhibitor anticancer drug: current status and future perspectives. *Curr Cancer Drug Targets* 2011; **11**: 239–53. <https://doi.org/10.2174/156800911794519752>.
- 15 Di Cosimo S, Pérez-García JM, Bellet M, et al. Palbociclib with Fulvestrant or Letrozole in Endocrine-Sensitive Patients with HR-Positive/HER2-Negative Advanced Breast Cancer: A Detailed Safety Analysis of the Randomized PARSIFAL Trial. *Oncologist* 2023; **28**: 23–32. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac205>.
- 16 Robson M, Im S-A, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; **377**: 523–33.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>.
- 17 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**: 337–45. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033025>.
- 18 Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *The Lancet* 2017; **390**: 1654–63.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31607-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31607-0).
- 19 Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; **19**: 1480–92.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30700-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30700-9).
- 20 Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 1974–82. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4358>.
- 21 Batlevi CL, Matsuki E, Brentjens RJ, Younes A. Novel immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; **13**: 25–40.
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.187>.
- 22 Dr. med. Gerd Herold. *Innere Medizin* 2021. Köln: Herold, Gerd, 2020.
- 23 Miller Kathy, Wang Molin, Gralow Julie, et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2666–76.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa072113>.
- 24 Howie LJ, Scher NS, Amiri-Kordestani L, et al. FDA Approval Summary: Pertuzumab for Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2019; **25**: 2949–55. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3003>.

- 25 Liu S, Kurzrock R. Toxicity of targeted therapy: Implications for response and impact of genetic polymorphisms. *Cancer Treat Rev* 2014; **40**: 883–91.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.05.003>.
- 26 Bernardes MFVG, Chagas SdC, Izidoro LCdR, Veloso DFM, Chianca TCM, Da Mata LRFP. Impact of urinary incontinence on the quality of life of individuals undergoing radical prostatectomy. *Rev Lat Am Enfermagem* 2019; **27**: e3131.
<https://doi.org/10.1590/1518-8345.2757.3131>.
- 27 Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 2007; **12 Suppl 1**: 4–10.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-4>.
- 28 Ann M. Berger, Kathi Mooney, Amy Alvarez-Perez, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; **13**: 1012–39.
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0122>.
- 29 Wang XS, Woodruff JF. Cancer-related and treatment-related fatigue. *Gynecol Oncol* 2015; **136**: 446–52. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.10.013>.
- 30 Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; **11**: 597–609. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.127>.
- 31 Janssen L, Blijlevens NMA, Drissen MM, et al. Fatigue in chronic myeloid leukemia patients on tyrosine kinase inhibitor therapy: predictors and the relationship with physical activity. *Haematologica* 2020. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247767>.
- 32 Sodergren SC, White A, Efficace F, et al. Systematic review of the side effects associated with tyrosine kinase inhibitors used in the treatment of gastrointestinal stromal tumours on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; **91**: 35–46.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.01.002>.
- 33 Zhu J, Zhao W, Liang D, et al. Risk of fatigue in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Clin Oncol* 2018; **23**: 389–99.
<https://doi.org/10.1007/s10147-017-1218-7>.
- 34 Curt GA, Breitbart W, Cella D, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000; **5**: 353–60.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-5-353>.
- 35 Oktay JS, Bellin MH, Scarvalone S, Appling S, Helzlsouer KJ. Managing the impact of posttreatment fatigue on the family: breast cancer survivors share their experiences. *Fam Syst Health* 2011; **29**: 127–37. <https://doi.org/10.1037/a0023947>.
- 36 Mortimer JE, Barsevick AM, Bennett CL, et al. Studying cancer-related fatigue: report of the NCCN scientific research committee. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; **8**: 1331–39.
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2010.0101>.

- 37 Clevenger L, Schrepf A, Christensen D, et al. Sleep disturbance, cytokines, and fatigue in women with ovarian cancer. *Brain Behav Immun* 2012; **26**: 1037–44. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.04.003>.
- 38 Liu L, Mills PJ, Rissling M, et al. Fatigue and sleep quality are associated with changes in inflammatory markers in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Brain Behav Immun* 2012; **26**: 706–13. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.02.001>.
- 39 Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, Schnipper HH, Lacchetti C, Ligibel JA, Lyman GH, Ogaily MS, Pirl WF, Jacobsen PB, American Society of Clinical Oncology. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 1840–50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.4495>.
- 40 David Cella, Kimberly Davis, William Breitbart, Gregory Curt, and for the Fatigue Coalition. Cancer-Related Fatigue: Prevalence of Proposed Diagnostic Criteria in a United States Sample of Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3385–91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.14.3385>.
- 41 Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2. https://register.awmf.org/assets/guidelines/128-001OLI_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf (accessed Jun 28, 2023).
- 42 Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, et al. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; **3**: 961–68. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6914>.
- 43 Breetvelt IS, Van Dam FS. Underreporting by cancer patients: the case of response-shift. *Soc Sci Med* 1991; **32**: 981–87. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(91\)90156-7](https://doi.org/10.1016/0277-9536(91)90156-7).
- 44 Nayak MG, George A, Vidyasagar MS, et al. Quality of Life among Cancer Patients. *Indian J Palliat Care* 2017; **23**: 445–50. https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_82_17.
- 45 Olschewski M, Schulgen G, Schumacher M, Altman DG. Quality of life assessment in clinical cancer research. *Br J Cancer* 1994; **70**: 1–5. <https://doi.org/10.1038/bjc.1994.240>.
- 46 Harrington CB, Hansen JA, Moskowitz M, Todd BL, Feuerstein M. It's not over when it's over: long-term symptoms in cancer survivors-a systematic review. *Int J Psychiatry Med* 2010; **40**: 163–81. <https://doi.org/10.2190/PM.40.2.c>.
- 47 Mitchell AJ, Ferguson DW, Gill J, Paul J, Symonds P. Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; **14**: 721–32. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70244-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70244-4).

- 48 Palumbo MO, Kavan P, Miller WH, et al. Systemic cancer therapy: achievements and challenges that lie ahead. *Front Pharmacol* 2013; **4**: 57.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00057>.
- 49 Zulbaran-Rojas A, Lin H-K, Shi Q, et al. A prospective analysis of symptom burden for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Med* 2018; **7**: 5457–69.
<https://doi.org/10.1002/cam4.1808>.
- 50 Phillips JL, Currow DC. Cancer as a chronic disease. *Collegian* 2010; **17**: 47–50.
<https://doi.org/10.1016/j.colegn.2010.04.007>.
- 51 Hayes SC, Spence RR, Galvão DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport* 2009; **12**: 428–34. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2009.03.002>.
- 52 Courneya KS, Friedenreich CM. Physical Activity and Cancer. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011.
- 53 Mendis S, ed. Global atlas on cardiovascular disease Prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2011.
- 54 Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC, et al. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med Sci Sports Exerc* 2019; **51**: 2391–402.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002117>.
- 55 Ekelund U, Brown WJ, Steene-Johannessen J, et al. Do the associations of sedentary behaviour with cardiovascular disease mortality and cancer mortality differ by physical activity level? A systematic review and harmonised meta-analysis of data from 850 060 participants. *Br J Sports Med* 2019; **53**: 886–94. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098963>.
- 56 Patterson R, McNamara E, Tainio M, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2018; **33**: 811–29.
<https://doi.org/10.1007/s10654-018-0380-1>.
- 57 Courneya KS, Friedenreich CM, Sela RA, Quinney HA, Rhodes RE, Handman M. The group psychotherapy and home-based physical exercise (group-hope) trial in cancer survivors: physical fitness and quality of life outcomes. *Psychooncology* 2003; **12**: 357–74. <https://doi.org/10.1002/pon.658>.
- 58 Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol* 2011; **28**: 753–65.
<https://doi.org/10.1007/s12032-010-9536-x>.

- 59 Schmidt ME, Wiskemann J, Armbrust P, Schneeweiss A, Ulrich CM, Steindorf K. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2015; **137**: 471–80. <https://doi.org/10.1002/ijc.29383>.
- 60 Wiskemann J, Kleindienst N, Kuehl R, Dreger P, Schwerdtfeger R, Bohus M. Effects of physical exercise on survival after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Cancer* 2015; **137**: 2749–56. <https://doi.org/10.1002/ijc.29633>.
- 61 Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc* 2019; **51**: 2375–90. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>.
- 62 Baumann FT, Leesen S. Frühe bewegungstherapeutische Interventionen: Prähabilitation bei Krebspatienten. *Im Focus Onkologie* 2016; **19**. <https://doi.org/10.1007/s15015-016-2637-4>.
- 63 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds342>.
- 64 Baumann FT, Zopf EM, Nykamp E, et al. Physical activity for patients undergoing an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: benefits of a moderate exercise intervention. *European Journal of Haematology* 2011; **87**: 148–56. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01640.x>.
- 65 Guo S, Han W, Wang P, Wang X, Fang X. Effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2023; **17**: 318–31. <https://doi.org/10.1007/s11764-022-01182-3>.
- 66 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. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1271-0>.
- 67 Baumann FT, Reike A, Reimer V, et al. Effects of physical exercise on breast cancer-related secondary lymphedema: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2018; **170**: 1–13. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4725-y>.
- 68 McNeely ML, Courneya KS. Exercise programs for cancer-related fatigue: evidence and clinical guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; **8**: 945–53. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2010.0069>.
- 69 Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012; **62**: 243–74. <https://doi.org/10.3322/caac.21142>.
- 70 Vitale JA, Lombardi G, Weydahl A, Banfi G. Biological rhythms, chronodisruption and chrono-enhancement: The role of physical activity as synchronizer in correcting steroids

- circadian rhythm in metabolic dysfunctions and cancer. *Chronobiol Int* 2018; **35**: 1185–97. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1475395>.
- 71 Hillman, C., Erickson, K. & Kramer, A. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2008; **9**: 58–65. <https://doi.org/10.1038/nrn2298>.
- 72 Schmitz KH, Campbell AM, Stuiver MM, et al. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA Cancer J Clin* 2019; **69**: 468–84. <https://doi.org/10.3322/caac.21579>.
- 73 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. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097891>.
- 74 Stout NL, Baima J, Swisher AK, Winters-Stone KM, Welsh J. A Systematic Review of Exercise Systematic Reviews in the Cancer Literature (2005-2017). *PM R* 2017; **9**: S347-S384. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.07.074>.
- 75 Levinger I, Goodman C, Hare DL, Jerums G, Toia D, Selig S. The reliability of the 1RM strength test for untrained middle-aged individuals. *J Sci Med Sport* 2009; **12**: 310–16. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2007.10.007>.
- 76 Baumann FT, Hallek M, Meyer J, Galvão DA, Bloch W, Elter T. Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie (OTT). *Dtsch Med Wochenschr* 2015; **140**: 1457–61. <https://doi.org/10.1055/s-0041-104465>.
- 77 Niels T, Schürhörster A, Wirtz P, Elter T, Baumann FT. Die Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie (OTT). *B & G* 2018; **34**: 50–54. <https://doi.org/10.1055/s-0043-124629>.
- 78 Wiskemann J, Baumann F. S3-Leitlinie Bewegungstherapie bei onkologischen Erkrankungen nimmt erste Hürde. *Forum* 2020; **35**: 379–80. <https://doi.org/10.1007/s12312-020-00849-1>.
- 79 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. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3788-3>.
- 80 Hwang C-L, Yu C-J, Shih J-Y, Yang P-C, Wu Y-T. Effects of exercise training on exercise capacity in patients with non-small cell lung cancer receiving targeted therapy. *Support Care Cancer* 2012; **20**: 3169–77. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1452-5>.
- 81 Kummer F, Catuogno S, Perseus JM, Bloch W, Baumann FT. Relationship between Cancer-related Fatigue and Physical Activity in Inpatient Cancer Rehabilitation. *International Institute of Anticancer Research* 2013; **33**: 3415–22.

- 82 P Fayers AB. Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. *European Journal of Cancer*, 2002; **38**: 125–33. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00448-8](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00448-8).
- 83 Fayers, P.M., Aaronson, N.K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D. & Bottomley, A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition) 2001.
- 84 Hinz A, Einenkel J, Briest S, Stolzenburg J-U, Papsdorf K, Singer S. Is it useful to calculate sum scores of the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30? *Eur J Cancer Care (Engl)* 2012; **21**: 677–83. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2012.01367.x>.
- 85 de Haes J, Curran D, Young T, Bottomley A, Flechtner H, Aaronson N, Blazeby J, Bjordal K, Brandberg Y, Greimel E, Maher J, Sprangers M, Cull A. Quality of life evaluation in oncological clinical trials - the EORTC model. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 821–25. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(00\)00007-1](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(00)00007-1).
- 86 Kaasa S, Bjordal K, Aaronson N, Moum T, Wist E, Hagen S, Kvikstad A. The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy. *Eur J Cancer* 1995; **31A**: 2260–63. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(95\)00296-0](https://doi.org/10.1016/0959-8049(95)00296-0).
- 87 M J Hjermstad, S D Fossa, K Bjordal, and S Kaasa. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 1249–54. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.5.1249>.
- 88 Hinz A, Singer S, Brähler E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol* 2014; **53**: 958–65. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.879998>.
- 89 Smets E, Garssen B, Bonke B, De Haes J. The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research* 1995; **39**: 315–25. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-O](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-O).
- 90 Schwarz R, Krauss O, Hinz A. Fatigue in the general population. *Onkologie* 2003; **26**: 140–44. <https://doi.org/10.1159/000069834>.
- 91 Vollrath M, Zenger M, Singer S, Einenkel J, Hinz A. The course of fatigue in patients with gynecologic and breast cancer. *Journal of Gynecologic Oncology* 2013; **24**: 280–86. <https://doi.org/10.3802/jgo.2013.24.3.280>.
- 92 Wondie Y, Hinz A. Application of the Multidimensional Fatigue Inventory to Ethiopian Cancer Patients. *Front Psychol* 2021; **12**: 687994. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.687994>.
- 93 Zigmond A.S. SR. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; **67**: 361–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.

- 94 Mitchell AJ, Meader N, Symonds P. Diagnostic validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in cancer and palliative settings: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2010; **126**: 335–48. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.01.067>.
- 95 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. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604952>.
- 96 Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, van Hemert AM. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med* 1997; **27**: 363–70. <https://doi.org/10.1017/s0033291796004382>.
- 97 Vaganian L, Bussmann S, Gerlach AL, Kusch M, Labouvie H, Cwik JC. Critical consideration of assessment methods for clinically significant changes of mental distress after psycho-oncological interventions. *Int J Methods Psychiatr Res* 2020; **29**: e1821. <https://doi.org/10.1002/mpr.1821>.
- 98 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. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(96\)00216-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(96)00216-4).
- 99 Vodermaier A, Millman RD. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2011; **19**: 1899–908. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1251-4>.
- 100 World Health Organization. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) Analysis Guide. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/gpaq-analysis-guide.pdf?sfvrsn=1e83d571_2 (accessed Jun 21, 2023).
- 101 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. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3490-x>.
- 102 Killeen PR. An alternative to null-hypothesis significance tests. *Psychol Sci* 2005; **16**: 345–53. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2005.01538.x>.
- 103 Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 1988.
- 104 Craft LL, Vaniterson EH, Helenowski IB, Rademaker AW, Courneya KS. Exercise effects on depressive symptoms in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; **21**: 3–19. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0634>.
- 105 Patsou ED, Alexias GD, Anagnostopoulos FG, Karamouzis MV. Effects of physical activity on depressive symptoms during breast cancer survivorship: a meta-analysis of

- randomised control trials. *ESMO Open* 2017; **2**: e000271.
<https://doi.org/10.1136/esmooopen-2017-000271>.
- 106 Rodrigue, J.R., Hoffmann, R.G. Caregivers of adults with cancer: Multidimensional correlates of psychological distress. *J Clin Psychol Med Settings* 1994; **1**: 231–44.
<https://doi.org/10.1007/BF01989624>.
- 107 Field AP. *Discovering statistics using SPSS. (and sex, drugs and rock 'n' roll)*. Los Angeles: SAGE Publications, 2009.
- 108 Reinertsen KV, Cvancarova M, Loge JH, Edvardsen H, Wist E, Fosså SD. Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2010; **4**: 405–14. <https://doi.org/10.1007/s11764-010-0145-7>.
- 109 Wong WS, Fielding R. Change in quality of life in Chinese women with breast cancer: changes in psychological distress as a predictor. *Support Care Cancer* 2007; **15**: 1223–30. <https://doi.org/10.1007/s00520-006-0190-y>.
- 110 Fisch MJ, Zhao F, O'Mara AM, Wang XS, Cella D, Cleeland CS. Predictors of significant worsening of patient-reported fatigue over a 1-month timeframe in ambulatory patients with common solid tumors. *Cancer* 2014; **120**: 442–50.
<https://doi.org/10.1002/cncr.28437>.
- 111 Brix C, Schleussner C, Füller J, Roehrig B, Wendt TG, Strauss B. The need for psychosocial support and its determinants in a sample of patients undergoing radiooncological treatment of cancer. *Journal of Psychosomatic Research* 2008; **65**: 541–48. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.05.010>.
- 112 Sanson-Fisher R, Girgis A, Boyes A, Bonevski B, Burton L, Cook P. The unmet supportive care needs of patients with cancer. *Cancer* 2000; **88**: 226–37.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000101\)88:1<226::AID-CNCR30>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000101)88:1<226::AID-CNCR30>3.0.CO;2-P).
- 113 Kenkhuis M-F, van Roekel EH, Koole JL, et al. Increases in adipose tissue and muscle function are longitudinally associated with better quality of life in colorectal cancer survivors. *Sci Rep* 2021; **11**: 12440. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91709-y>.
- 114 Grimmer C, Bridgewater J, Steptoe A, Wardle J. Lifestyle and quality of life in colorectal cancer survivors. *Qual Life Res* 2011; **20**: 1237–45.
<https://doi.org/10.1007/s11136-011-9855-1>.
- 115 Cortellini A, Vitale MG, Galitiis F de, et al. Early fatigue in cancer patients receiving PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors: an insight from clinical practice. *J Transl Med* 2019; **17**: 376. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-02132-x>.
- 116 Jia-Hao Law, Jerrald Lau, Ning-Qi Pang, et al. Preoperative Quality of Life and Mental Health Can Predict Postoperative Outcomes and Quality of Life after Colorectal Cancer Surgery.

- 117 Wu H-S, McSweeney M. Cancer-related fatigue: "It's so much more than just being tired". *Eur J Oncol Nurs* 2007; **11**: 117–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2006.04.037>.
- 118 Rudrapatna VA, Butte AJ. Opportunities and challenges in using real-world data for health care. *J Clin Invest* 2020; **130**: 565–74. <https://doi.org/10.1172/JCI129197>.
- 119 Gaede-Illig C, Alfermann D, Zachariae S, Menzel C. Körperliche Aktivität erfassen – ein Vergleich vom IPAQ-SF und dem SenseWear Pro Armband. *DZSM* 2014; **2014**. <https://doi.org/10.5960/dzsm.2014.130>.
- 120 Lachin JM. Fallacies of last observation carried forward analyses. *Clin Trials* 2016; **13**: 161–68. <https://doi.org/10.1177/1740774515602688>.
- 121 Wefelnberg MM, Niels T, Holtick U, Jundt F, Scheid C, Baumann FT. Clinical exercise therapy program with multiple myeloma patients: Impacts on feasibility, adherence and efficacy. *Support Care Cancer* 2022; **30**: 9615–23. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07369-9>.
- 122 Bundesagentur für Arbeit. Statistik/Arbeitsmarktberichterstattung, Berichte: Blickpunkt Arbeitsmarkt – Fachkräfteengpassanalyse 2022 Nürnberg, Mai 2023.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wirkorte der Small Molecules nach Lee et al. (2018) ⁵	10
Abbildung 2: Auswahl verschiedener Wirkmechanismen monoklonaler Antikörper nach Lee et al. (2018) ⁵ und Freissmuth et al. (2020) ⁴	12
Abbildung 3: Auswahl möglicher pathophysiologischer Mechanismen und Begleitfaktoren der CRF.....	16
Abbildung 4: OTT-Konzept nach Niels et al. 2018 ⁷⁷	22
Abbildung 5: OTT-Programm nach Niels et al. 2018 ⁷⁷	27
Abbildung 6: Überblick über die Studienpopulation (n = Anzahl).....	31
Abbildung 7: Veranschaulichung der im Gruppenvergleich signifikanten MFI-Differenzwerte	42
Abbildung 8: Entwicklung der Differenzwerte der QLQ-C30 Funktionsskalen	44
Abbildung 9: Entwicklung der Differenzwerte der S-LQ sowie der Fatigue-Skala des QLQ-C30	46
Abbildung 10: Entwicklung der psychischen Belastung (HADS-T \geq 13) zwischen T ₀ und T _x .	47
Abbildung 11: Korrelationsanalyse zur Untersuchung der Zusammenhänge von Fatigue, Lebensqualität, psychischer Belastung und körperlicher Inaktivität.....	53

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Trainingsempfehlungen bei Krebs-assoziiertes Fatigue ⁶⁸	21
Tabelle 2: Charakteristika der Studienpopulation.....	36
Tabelle 3: Verteilung der Tumorentitäten innerhalb der Studienpopulation in absoluten Zahlen. Die Gesamtzahl der Tumore eines Fachbereichs sind zusätzlich als relative Zahlen dargestellt.	37
Tabelle 4: Überblick der Targeted Therapy Medikation der Studienpopulation	38
Tabelle 5: Vergleich der Baseline-Werte für G-LQ und Fatigue der Studienpopulation mit der Allgemeinbevölkerung	40
Tabelle 6: Entwicklung der Fatigue-Werte des MFI-20-Fragebogens (T ₀ -T _x) im Gruppenvergleich	41
Tabelle 7: Entwicklung der Werte der QLQ-C30 Funktionsskalen und der G-LQ (T ₀ -T _x) im Gruppenvergleich	43
Tabelle 8: Entwicklung der Werte der QLQ-C30 Symptomskalen (T ₀ -T _x) im Gruppenvergleich	45
Tabelle 9: Entwicklung der Werte des HADS-Gesamtscores (T ₀ -T _x) im Gruppenvergleich ...	46

Tabelle 10: Entwicklung der Werte der Gesamtbewegung und Sitzzeit (T_0 - T_x) im Gruppenvergleich.....	48
Tabelle 11: <i>Multiple Lineare Regression für Allgemeine Fatigue mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T_0-Wert für Allgemeine Fatigue: ($F(6,48) = 12,169, p < .001$) mit $R = .777$ und $R^2 = .603$ (korrigiertes $R^2 = .554$)....</i>	49
Tabelle 12: <i>Multiple Lineare Regression für Physische Fatigue mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T_0-Wert für Physische Fatigue: ($F(6,48) = 6,470, p < .001$) mit $R = .676$ und $R^2 = .457$ (korrigiertes $R^2 = .389$).....</i>	49
Tabelle 13: <i>Multiple Lineare Regression für Reduzierte Aktivität mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T_0-Wert für Reduzierte Aktivität: ($F(6,48) = 7,488, p < .001$) mit $R = .695$ und $R^2 = .483$ (korrigiertes $R^2 = .419$).....</i>	50
Tabelle 14: <i>Multiple Lineare Regression für Reduzierte Motivation mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T_0-Wert für Reduzierte Motivation: ($F(6,48) = 8,195, p < .001$) mit $R = .711$ und $R^2 = .506$ (korrigiertes $R^2 = .444$) .</i>	50
Tabelle 15: <i>Multiple Lineare Regression für Mentale Fatigue mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T_0-Wert für Mentale Fatigue: ($F(6,48) = 7,202, p < .001$) mit $R = .688$ und $R^2 = .474$ (korrigiertes $R^2 = .408$).....</i>	50
Tabelle 16: <i>Multiple Lineare Regression für die funktionsbezogene Lebensqualität mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T_0-Wert für F-LQ: ($F(6,48) = 5,693, p < .001$) mit $R = .645$ und $R^2 = .416$ (korrigiertes $R^2 = .343$)</i>	51
Tabelle 17: <i>Multiple Lineare Regression für die globale Lebensqualität mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T_0-Wert für G-LQ: ($F(6,48) = 4,963, p = .001$) mit $R = .619$ und $R^2 = .383$ (korrigiertes $R^2 = .306$).....</i>	51
Tabelle 18: <i>Multiple Lineare Regression für die symptomorientierte Lebensqualität mit den unabhängigen Variablen Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, SMI-Therapie und dem T_0-Wert für S-LQ: ($F(6,48) = 2,395, p = .042$) mit $R = .480$ und $R^2 = .230$ (korrigiertes $R^2 = .134$)</i>	52

7.3 Appendix

Appendix 1: Übersetzung der von der American Fatigue Coalition vorgeschlagenen ICD-10-Kriterien zur Diagnosestellung der Krebs-assoziierten Fatigue⁴⁰.

Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome traten im vergangenen Monat fast jeden Tag während desselben zweiwöchigen Zeitraums auf und mindestens ein Symptom muss A1 sein.

- A1. Deutliche Müdigkeit, Energieverlust oder verstärktes Ruhebedürfnis, das unproportional zu kürzlichen Änderungen des Aktivitätslevels steht
 - A2. Beschwerden allgemeiner Schwäche oder schwerer Glieder
 - A3. Verminderte Konzentrations- und Aufmerksamkeitsfähigkeiten
 - A4. Verminderte Motivation oder Interessen an gewohnten Aktivitäten
 - A5. Schlaflosigkeit oder verstärktes Schlafbedürfnis
 - A6. Erleben des Schlafes als unerholsam und nicht regenerierend
 - A7. Erforderlichkeit starker Anstrengung zur Überwindung der Inaktivität
 - A8. Ausgeprägte emotionale Reagibilität auf die Fatigue-Symptome (u.a. Traurigkeit, Frustration, Reizbarkeit)
 - A9. Durch die Müdigkeit bedingte Schwierigkeiten bei der Erledigung von Alltagsaktivitäten
 - A10. Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis
 - A11. Mehrere Stunden anhaltendes Unwohlsein nach Anstrengung
 - B. Die Symptome verursachen klinisch signifikanten Stress oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen
 - C. Aus der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder den Laborbefunden geht hervor, dass die Symptome eine Folge von Krebs oder einer Krebstherapie sind.
 - D. Die Symptome sind nicht primär eine Folge komorbider psychiatrischer Störungen wie Major Depression, Somatisierungsstörung, somatoformer Störung oder Delir.
-

Appendix 2: EORTC Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30), Version 3.0

ET T0/ZT T__ ID _____ Datum _____



UNIKLINIK
KÖLN



Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf

EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Die folgenden Fragen betreffen Sie und Ihre Gesundheit. Bitte kreuzen Sie die Zahl an, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Bitte nur **ein Kreuz** pro Frage. Alle Angaben sind freiwillig und werden streng vertraulich und anonym behandelt.

Allgemein:

		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen? (z.B. eine schwere Einkaufstasche zu tragen?)	1	2	3	4
2	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4	Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen, oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6	Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7	Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8	Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9	Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10	Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11	Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12	Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13	Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14	War Ihnen übel?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
15	Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16	Hatten Sie Verstopfungen?	1	2	3	4
17	Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18	Waren Sie müde?	1	2	3	4
19	Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20	Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21	Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22	Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23	Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24	Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dingen zu erinnern?	1	2	3	4
26	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
28	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft:

- 27 Wie würden Sie insgesamt Ihren **Gesundheitszustand** während der letzten Woche einschätzen?
- 1 2 3 4 5 6 7
- 28 Wie würden Sie insgesamt Ihre **Lebensqualität** während der letzten Woche einschätzen?
- 1 2 3 4 5 6 7

Appendix 3: Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)

ET T0/ZT T__ ID _____ Datum _____



UNIKLINIK
KÖLN



Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf

Fatigue Fragebogen/ MFI

Die folgenden Fragen betreffen Ihre körperliche, emotionale und/oder geistige Leistungsfähigkeit.
Bitte beantworten Sie die Fragen so, wie es für Sie persönlich in der **letzten Woche** am ehesten zutrif. Bitte nur **ein Kreuz** pro Frage.

Alle Angaben sind freiwillig und werden streng vertraulich und anonym behandelt.

		1= trifft voll zu	←	→	5= trifft nicht zu	
1	Ich fühle mich leistungsfähig	1	2	3	4	5
2	Körperlich fühle ich mich in der Lage, nur wenig zu tun	1	2	3	4	5
3	Ich fühle mich sehr aktiv	1	2	3	4	5
4	Ich habe Lust, alle möglichen schönen Dinge zu unternehmen	1	2	3	4	5
5	Ich fühle mich müde	1	2	3	4	5
6	Ich denke, dass ich an einem Tag viel erledige	1	2	3	4	5
7	Wenn ich etwas tue, kann ich mich gut darauf konzentrieren	1	2	3	4	5
8	Körperlich traue ich mir viel zu	1	2	3	4	5
9	Ich fürchte mich davor, Dinge erledigen zu müssen	1	2	3	4	5
10	Ich denke, dass ich an einem Tag sehr wenig tue	1	2	3	4	5
11	Ich kann mich gut konzentrieren	1	2	3	4	5
12	Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4	5
13	Es kostet mich große Anstrengung, mich auf Dinge zu konzentrieren	1	2	3	4	5
14	Körperlich fühle ich mich in einer schlechten Verfassung	1	2	3	4	5
15	Ich habe eine Menge Pläne	1	2	3	4	5
16	Ich ermüde sehr schnell	1	2	3	4	5
17	Ich schaffe es, nur wenig zu erledigen	1	2	3	4	5
18	Ich fühle mich nicht danach, auch nur irgendetwas zu tun	1	2	3	4	5
19	Meine Gedanken schweifen sehr leicht ab	1	2	3	4	5
20	Körperlich fühle ich mich in einer ausgezeichneten Verfassung	1	2	3	4	5

Stand 11/2019

Appendix 4: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

ET T0/ZT T__ ID _____ Datum _____



HADS Fragebogen

Die folgenden Fragen betreffen Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Bitte beantworten Sie die Fragen so, wie es für Sie persönlich in der **letzten Woche** am ehesten zutrif.

Bitte nur ein **Kreuz** pro Frage.

Überlegen Sie nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen **auf Anhieb** am zutreffendsten erscheint.

Alle Angaben sind freiwillig und werden streng vertraulich und anonym behandelt.

<p>Ich fühle mich angespannt oder überreizt</p> <p><input type="checkbox"/> meistens</p> <p><input type="checkbox"/> oft</p> <p><input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit/gelegentlich</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</p> <p><input type="checkbox"/> fast immer</p> <p><input type="checkbox"/> sehr oft</p> <p><input type="checkbox"/> manchmal</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</p> <p><input type="checkbox"/> ganz genau so</p> <p><input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr</p> <p><input type="checkbox"/> nur noch ein wenig</p> <p><input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht</p>	<p>Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p> <p><input type="checkbox"/> gelegentlich</p> <p><input type="checkbox"/> ziemlich oft</p> <p><input type="checkbox"/> sehr oft</p>
<p>Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte</p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr stark</p> <p><input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark</p> <p><input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</p> <p><input type="checkbox"/> ja, stimmt genau</p> <p><input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte</p> <p><input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum</p> <p><input type="checkbox"/> Ich kümmere mich so viel darum wie immer</p>
<p>Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</p> <p><input type="checkbox"/> ja, so viel wie immer</p> <p><input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel</p> <p><input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich immer</p> <p><input type="checkbox"/> ziemlich</p> <p><input type="checkbox"/> nicht sehr</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Mir gehen beunruhigende Dinge durch den Kopf</p> <p><input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit</p> <p><input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft</p> <p><input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft</p> <p><input type="checkbox"/> nur gelegentlich/nie</p>	<p>Ich blicke mit Freude in die Zukunft</p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr</p> <p><input type="checkbox"/> eher weniger als früher</p> <p><input type="checkbox"/> viel weniger als früher</p> <p><input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht</p>
<p>Ich fühle mich glücklich</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p> <p><input type="checkbox"/> selten</p> <p><input type="checkbox"/> manchmal</p> <p><input type="checkbox"/> meistens</p>	<p>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft</p> <p><input type="checkbox"/> ziemlich oft</p> <p><input type="checkbox"/> nicht sehr oft</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen</p> <p><input type="checkbox"/> ja, natürlich</p> <p><input type="checkbox"/> gewöhnlich schon</p> <p><input type="checkbox"/> nicht oft</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</p> <p><input type="checkbox"/> oft</p> <p><input type="checkbox"/> manchmal</p> <p><input type="checkbox"/> eher selten</p> <p><input type="checkbox"/> sehr selten</p>

Stand 11/2019

Appendix 5: Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ)

ET T0/ZT T__ ID _____ Datum _____



UNIKLINIK
KÖLN



Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf

Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ)

In den folgenden Fragen geht es darum, wie viel Zeit Sie in einer **gewöhnlichen** Woche mit verschiedenen körperlichen Aktivitäten verbringen.

Denken Sie daran, dass mit **intensive körperliche Aktivität** diejenigen Aktivitäten gemeint sind, die große Anstrengung erfordern (Puls und Atmung nehmen stark zu). **Moderate körperliche Aktivitäten** sind solche, die nur eine moderate Anstrengung erfordern (Puls und Atmung nehmen leicht zu).

Bitte nur **ein Kreuz** pro Frage.

Alle Angaben sind freiwillig und werden streng vertraulich und anonym behandelt.

Frage	Antwort
Körperliche Aktivität bei der Arbeit	
Bei Fragen über Ihre körperliche Aktivität bei der Arbeit schließen Sie alle Aufgaben ein, die Sie erledigen müssen (Bezahlt/unbezahlt, Aufgaben im Haushalt, studieren, ernten, fischen, jagen, etc.)	
P1	Beinhaltet Ihre Arbeit intensive körperliche Aktivität, bei der Atmung und Puls stark zunehmen, wie [schwere Lasten tragen oder heben, graben oder Bauarbeiten] mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ? Ja 1 Nein 2 Falls Nein, weiter mit P4
P2	An wie vielen Tagen in einer gewöhnlichen Woche betätigen Sie sich bei der Arbeit körperlich intensiv ? Anzahl der Tage _____
P3	Wie viel Zeit verbringen Sie an einem gewöhnlichen Tag bei der Arbeit mit intensiver körperlicher Aktivität? Stunden und Minuten _____ : _____ h min
P4	Beinhaltet Ihre Arbeit moderate körperliche Aktivität, bei der Atmung und Puls leicht zunehmen, wie flottes Gehen [oder Tragen leichter Lasten] mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ? Ja 1 Nein 2 Falls Nein, weiter mit P7
P5	An wie vielen Tagen in einer gewöhnlichen Woche führen Sie bei der Arbeit moderate körperliche Aktivität aus? Anzahl der Tage _____
P6	Wie viel Zeit verbringen Sie an einem gewöhnlichen Tag bei der Arbeit mit moderater körperlicher Aktivität? Stunden und Minuten _____ : _____ h min

Fortbewegung von Ort zu Ort

Diese Fragen **schließen** die körperliche Aktivität bei der Arbeit ein, die Sie bereits erwähnt haben, **aus**.

Von Ort zu Ort kann beispielsweise von zu Hause zur Arbeit, zum Einkaufen, zur Kirche, etc. sein.

P7	Gehen Sie zu Fuß oder fahren Sie mit dem Fahrrad, um von einem Ort zum anderen zu kommen, mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ? Ja 1 Nein 2 Falls Nein, weiter mit P10
P8	An wie vielen Tagen in einer gewöhnlichen Woche gehen Sie zu Fuß oder fahren Sie mit dem Fahrrad, um von einem Ort zum anderen Anzahl der Tage _____

Stand 11/2019

	zu kommen, mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten?	
Fortbewegung von Ort zu Ort		
P9	Wie viel Zeit investieren Sie an einem gewöhnlichen Tag , um zu Fuß oder mit dem Fahrrad von einem Ort zum anderen zu kommen?	Stunden und Minuten _____ : _____ h min

Körperliche Aktivität in der Freizeit
 Diese Fragen **schließen** die körperliche Aktivität bei der Arbeit und zur Fortbewegung ein, die Sie bereits erwähnt haben, **aus**.
 Im Folgenden geht es um Ihre körperliche Aktivität im Sport und in der Freizeit.

P10	Betreiben Sie in der Freizeit intensive körperliche Aktivität oder Sport, bei dem Atmung und Puls stark zunehmen, wie [laufen oder Fußball] mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten?	Ja 1 Nein 2 <i>Falls Nein, weiter mit P13</i>
P11	An wie vielen Tagen in einer gewöhnlichen Woche betreiben Sie intensive körperliche Aktivität oder Sport in der Freizeit?	Anzahl der Tage _____
P12	Wie viel Zeit investieren Sie an einem gewöhnlichen Tag in der Freizeit in intensive körperliche Aktivität oder Sport?	Stunden und Minuten _____ : _____ h min
P13	Betreiben Sie in der Freizeit moderate körperliche Aktivität oder Sport, bei dem Atmung und Puls leicht zunehmen, wie flottes Gehen [Fahrrad fahren, Schwimmen, Volleyball] mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten?	Ja 1 Nein 2 <i>Falls Nein, weiter mit P16</i>
P14	An wie vielen Tagen in einer gewöhnlichen Woche betreiben Sie moderate körperliche Aktivität oder Sport in der Freizeit?	Anzahl der Tage _____
P15	Wie viel Zeit investieren Sie an einem gewöhnlichen Tag in der Freizeit in moderate körperliche Aktivität oder Sport?	Stunden und Minuten _____ : _____ h min

Sitzen
 Bei der nächsten Frage geht es um die Zeit, die Sie mit Sitzen oder Ruhen verbringen, bei der Arbeit, zu Hause, zur Fortbewegung oder mit Freunden, zum Beispiel [am Schreibtisch sitzen, mit Freunden zusammensitzen, Auto, Bus, Zug fahren, Karten spielen oder fernsehen]. **Die Zeit, die Sie mit schlafen verbringen, sollte ausgeschlossen werden.**

P16	Wie viel Zeit verbringen Sie an einem gewöhnlichen Tag mit Sitzen oder Ruhen?	Stunden und Minuten _____ : _____ h min
-----	--	--



Appendix 6: Baseline-Vergleich der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz p^a
		T ₀	T ₀	
Fatigue	MW ± SD	50,51 ± 18,70	44,74 ± 23,35	0,347
	Median (IQB)	50,00 (33,33 – 66,67)	44,44 (33,33 – 66,67)	
	n	22	37	
Übelkeit/ Erbrechen	MW ± SD	9,09 ± 14,30	7,88 ± 16,19	0,443
	Median (IQB)	0,00 (0,00 – 16,67)	0,00 (0,00 – 8,33)	
	n	22	37	
Schmerzen	MW ± SD	26,52 ± 23,38	38,06 ± 33,94	0,269
	Median (IQB)	16,67 (0,00 – 50,00)	33,33 (8,33 – 66,67)	
	n	22	37	
Dyspnoe	MW ± SD	25,76 ± 27,08	27,03 ± 32,24	0,913
	Median (IQB)	33,33 (0,00 – 33,33)	0,00 (0,00 – 66,67)	
	n	22	37	
Schlaflosig- keit	MW ± SD	39,68 ± 32,69	39,64 ± 31,27	0,980
	Median (IQB)	33,33 (0,00 – 66,67)	33,33 (16,67 – 66,67)	
	n	21	37	
Appetit- verlust	MW ± SD	22,73 ± 34,71	18,02 ± 31,03	0,661
	Median (IQB)	0,00 (0,00 – 41,67)	0,00 (0,00 – 33,33)	
	n	22	37	
Obstipation	MW ± SD	7,58 ± 17,61	13,06 ± 24,58	0,488
	Median (IQB)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 16,67)	
	n	22	37	
Diarrhoe	MW ± SD	15,15 ± 22,36	18,52 ± 29,22	0,880
	Median (IQB)	0,00 (0,00 – 33,33)	0,00 (0,00 – 33,33)	
	n	22	36	
Finanzielle Probleme	MW ± SD	27,27 ± 36,57	11,71 ± 21,11	0,094
	Median (IQB)	0,00 (0,00 – 41,67)	0,00 (0,00 – 33,33)	
	n	22	37	
S-LQ	MW ± SD	25,46 ± 13,20	24,00 ± 14,47	0,689
	Median (IQB)	23,46 (16,51 – 31,79)	23,46 (11,11 – 33,33)	
	n	22	37	

^a Asymptotische Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U Test; Signifikanzniveau zu $\alpha = 0,05$ festgelegt

Appendix 7: Baseline-Vergleich der globalen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz p^a
		T ₀	T ₀	
G-LQ	MW ± SD	61,36 ± 17,36	57,21 ± 17,80	0,418
	Median (IQB)	62,50 (50,00 – 75,00)	58,33 (50,00 – 66,67)	
	N	22	37	

^a Asymptotische Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U Test; Signifikanzniveau zu $\alpha = 0,05$ festgelegt

Appendix 8: Baseline-Vergleich der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz p^a
		T ₀	T ₀	
Physische Funktion	MW ± SD	74,85 ± 18,05	76,76 ± 20,34	0,411
	Median (IQB)	76,67 (66,67 – 86,67)	80,00 (66,67 – 93,33)	
	n	22	37	
Rollenfunktion	MW ± SD	62,88 ± 29,96	62,16 ± 26,25	0,779
	Median (IQB)	66,66 (33,33 – 83,33)	66,67 (33,33 – 83,33)	
	n	22	37	
Emotionale Funktion	MW ± SD	56,75 ± 24,67	63,96 ± 23,66	0,288
	Median (IQB)	58,33 (37,50 – 79,17)	66,67 (50,00 – 83,33)	
	n	21	37	
Kognitive Funktion	MW ± SD	63,64 ± 25,53	72,07 ± 27,79	0,174
	Median (IQB)	66,67 (45,83 – 83,33)	83,33 (58,33 – 100,00)	
	n	22	37	
Soziale Funktion	MW ± SD	53,03 ± 31,13	61,26 ± 29,67	0,320
	Median (IQB)	66,67 (33,33 – 66,67)	66,67 (33,33 – 83,33)	
	n	22	37	
F-LQ	MW ± SD	62,44 ± 21,43	66,67 ± 19,18	0,461
	Median (IQB)	68,17 (50,92 – 79,75)	69,33 (54,17 – 83,00)	
	n	22	37	

^a Asymptotische Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U Test; Signifikanzniveau zu $\alpha = 0,05$ festgelegt

Appendix 9: Vergleich der Baseline-Werte des MFI-Fragebogens zum Zeitpunkt T₀

MFI		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz p^a
		T ₀	T ₀	
Allgemeine Fatigue	MW ¹ ± SD ²	12,00 ± 3,22	10,78 ± 2,81	0,128
	Median (IQB ³)	12,00 (10,00 – 14,25)	11,00 (9,00 – 12,50)	
	n ⁴	22	37	
Physische Fatigue	MW ± SD	11,41 ± 3,85	10,97 ± 3,44	0,555
	Median (IQB)	12,00 (7,75 – 14,00)	11,00 (8,00 – 13,00)	
	n	22	37	
Reduzierte Aktivität	MW ± SD	11,95 ± 3,40	10,97 ± 3,86	0,361
	Median (IQB)	12,00 (10,00 – 14,25)	11,00 (8,00 – 14,00)	
	n	22	37	
Reduzierte Motivation	MW ± SD	10,23 ± 3,90	8,86 ± 3,61	0,157
	Median (IQB)	11,00 (6,00 – 14,00)	8,00 (6,00 – 11,00)	
	n	22	37	
Mentale Fatigue	MW ± SD	10,82 ± 4,02	9,89 ± 4,05	0,322
	Median (IQB)	11,00 (7,00 – 14,00)	9,00 (7,00 – 12,50)	
	n	22	37	

^a Asymptotische Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U Test; Signifikanzniveau zu $\alpha = 0,05$ festgelegt

Appendix 10: Vergleich der Baseline-Werte des HADS-Fragebogens zum Zeitpunkt T₀

HADS		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz <i>p</i> ^a
		T ₀	T ₀	
Gesamtscore	Median	10,00	9,50	0,861
	(IQB)	(5,00 – 15,00)	(5,00 – 16,75)	
	n	19	30	

^a Asymptotische Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U Test; Signifikanzniveau zu $\alpha = 0,05$ festgelegt

Appendix 11: : Vergleich der Baseline-Werte des GPAQ-Fragebogens zum Zeitpunkt T₀

GPAQ		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz <i>P</i> ^a
		T ₀	T ₀	
Gesamt- bewegung ¹	Median	3120	2360	0,286
	(IQB)	(1455 – 10680)	(1320 – 4860)	
	n	14	20	
Sitzzeit ²	Median	300	270	0,662
	(IQB)	(180 – 360)	(240 – 465)	
	n	15	28	

^a Asymptotische Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U Test; Signifikanzniveau zu $\alpha = 0,05$ festgelegt

¹ in MET-Minuten pro Woche

² in Minuten pro Tag