

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

**Auswirkungen eines neuromuskulär
stimulierenden Trainings auf die klinischen
Parameter bei Patienten unter einer
neurotoxischen Chemotherapie**

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

vorgelegt von
Paul Haneke
aus Krefeld

promoviert am 28. Mai 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Th. Elter
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. D. Pesta

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 PD Dr. med. Thomas Elter

Frau Dr. Fiona Streckmann

Forschungsgruppe der STOP-Studie

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

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

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde mit Unterstützung der Forschungsgruppe der STOP-Studie selbstständig durch mich aus den Krankenakten der Uniklinik Köln, dem St.-Antonius-Hospital Eschweiler, dem MV-Zentrum für Onkologie und Hämatologie am Sachsenring und der PIOH Frechen erhoben. Die Akten wurden zur Verfügung gestellt von Herrn PD Dr. med. Thomas Elter, dem ärztlichen Team des MV-Zentrums für Onkologie und Hämatologie und Frau Melissa Camara-Romero. Die primär im St.-Marien-Hospital Köln durchgeführten Untersuchungen wurden von mir gemeinsam mit der Forschungsgruppe der STOP-Studie unter der Leitung von Frau Dr. Fiona Streckmann durchgeführt.

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 21.05.2020

Unterschrift:

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln sowie meinem Doktorvater Herrn Dr. Thomas Elter, die meinen akademischen Weg geebnet und gefördert haben. Weiterhin danke ich Frau Dr. Fiona Streckmann, die mir die Erstellung meiner Dissertationsschrift ermöglicht und mich stets unterstützt hat.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und Freunden meinen Dank aussprechen für die Unterstützung, die ich stets erfahren habe.

Gewidmet meiner Familie und allen, die mir nahestehen und die mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1. Polyneuropathie: Eine allgemeine Betrachtung	11
2.2. Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (CIPN)	12
2.2.1. Epidemiologie	13
2.2.2. Risikofaktoren	14
2.2.3. Pathophysiologie	14
2.2.4. Klinisches Erscheinungsbild	15
2.2.5. Diagnostik	17
2.2.6. Medikamentöse Ansätze der Therapie und Prävention	20
2.2.7. Nicht-medikamentöse Ansätze der Therapie und Prävention	21
2.3. Therapie und Prävention der CIPN: Spezifische Trainingsprogramme	21
2.3.1. Potentielle Wirkmechanismen der Trainingsprogramme	23
2.4. Klinische Ergebnisse	25
2.5. Zielsetzung, Fragestellungen und Hypothesen	27
3. MATERIAL UND METHODEN	28
3.1. Allgemein	28
3.2. Probandenkollektiv und Rekrutierung	28
3.2.1. Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	29
3.3. Entitäten	30
3.4. Messung der Interventionen	30
3.4.1. Messzeitpunkte	31
3.4.2. Ablauf der Messtermine	31
3.5. Interventionen	32
3.6. Datenerfassung und Statistik	33

4.	ERGEBNISSE	35
4.1.	Synopsis	35
4.2.	Beschreibung der Studienpopulation	36
4.3.	Dosisreduktionen	40
4.3.1.	Probandenbezogene Faktoren	42
4.3.2.	Vergleich der neurotoxischen Substanzen	43
4.4.	Klinische Ergebnisse	45
4.4.1.	Mortalität	45
4.4.2.	Rezidiv und Progress	48
4.4.3.	Stationäre Behandlungstage	50
4.5.	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	52
5.	DISKUSSION	53
5.1.	Material und Methoden	53
5.1.1.	Trainingsteilnahme	53
5.2.	Dosisreduktionen	54
5.2.1.	Interaktion der Interventionen mit den Dosisreduktionen	55
5.3.	Klinische Ergebnisse	57
5.3.1.	Mortalität	58
5.3.2.	Rezidiv und Progress	59
5.3.3.	Stationäre Behandlungstage	59
5.3.4.	Auswirkung der Dosisreduktionen auf die klinischen Ergebnisse	60
5.3.5.	Auswirkung der Interventionen auf die klinischen Ergebnisse	61
5.4.	Ausblick	62
6.	LITERATURVERZEICHNIS	63
7.	ANHANG	72
7.1.	Abbildungsverzeichnis	72
7.2.	Tabellenverzeichnis	73
7.3.	Anhang 1: Patienteninformation	75

7.4.	Anhang 2: Einverständniserklärung	77
7.5.	Anhang 3: Randomisierung	79
7.6.	Anhang 4: Aufnahmebogen	80
7.7.	Anhang 5: Fragebogen Chemotherapie	82
7.8.	Anhang 6: Neurologischer Kurztest	83
7.9.	Anhang 7: Gleichgewichtsmessung	85
7.10.	Anhang 8: Trainingsprotokoll Vibrationstraining	86
7.11.	Anhang 9: Trainingsprotokoll Sensomotoriktraining	86
7.12.	Anhang 10: Trainingsprotokoll Sensomotoriktraining: Untergrund	87
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	87

Abkürzungsverzeichnis

AAN	American Academy of Neurology
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BMI	Body-Mass-Index
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CIPN	Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie
CMAP	Compound Muscle Action Potential
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
GDNF	Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor
NCI	National Cancer Institute
PNQ	Patient Neurotoxicity Questionnaire
PRO	Patient Reported Outcome
QST	Quantitativer sensorischer Test
SNAP	Sensory Nerve Action Potential
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
TNS	Total Neuropathy Score
WHO	World Health Organization

1. Zusammenfassung

Fortschritte in der Diagnostik und Therapie maligner hämatologischer und onkologischer Erkrankungen eröffnen nicht nur neue Möglichkeiten, sondern stellen die Medizin auch vor zunehmende Herausforderungen im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Viele Chemotherapeutika wirken neurotoxisch. Trotz gestiegenem Forschungsinteresse existieren nur wenige evidenzbasierte Handlungsempfehlungen zum Umgang mit der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie. Studien weisen allerdings auf verschiedene positive Einflüsse von körperlichen Trainingsprogrammen hin.

Ziel dieser Dissertation ist es, zu untersuchen, wie sich ein neuromodulatorisches Sensomotorik- oder Vibrationstraining auf die klinischen Ergebnisse von hämato-onkologischen Patienten, die mit Oxaliplatin oder Vincaalkaloiden behandelt werden, auswirkt. Die bisherige Forschungsarbeit lässt die These zu, dass mittels eines neuromodulatorischen Trainings die Anzahl der vorgenommenen Dosisreduktionen aufgrund neurotoxischer Wirkungen vermindert und somit die klinischen Ergebnisse verbessert werden können.

158 Probanden wurden in eine klinische Interventionsstudie eingeschlossen und in drei Gruppen randomisiert (Sensomotorik-, Vibrations-, und Kontrollgruppe). Die Interventionsgruppen folgten einem vorab festgelegten Trainingsschema.

Bei mehr als einem Drittel der Probanden wurde die Dosis der Chemotherapeutika aufgrund neurotoxischer Nebenwirkungen reduziert. In der Sensomotorikgruppe wurden signifikant weniger Dosisreduktionen als in den anderen beiden Gruppen verzeichnet. Bei den klinischen Ergebnissen wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der Rezidive und Progresse, der ereignisfreien Zeit sowie für die Anzahl der stationären Behandlungstage gefunden. Sowohl in der Sensomotorik- als auch in der Vibrationsgruppe konnte allerdings eine signifikant längere Überlebenszeit der Probanden dokumentiert werden. Überraschenderweise korrelierte diese Verbesserung der klinischen Ergebnisse nicht mit einer geringeren Anzahl an Dosisreduktionen. Zwar kann mit den vorliegenden Daten dieser Dissertation kein Kausalzusammenhang zwischen einer geringeren Anzahl an Dosisreduktionen einer neurotoxischen Chemotherapie und verbesserten klinischen Ergebnissen hergestellt werden, dennoch weisen die Daten darauf hin, dass ein neuromodulatorisches Training begleitend zu einer neurotoxischen Chemotherapie als Supportivtherapie sinnvoll ist, um die Überlebenszeit der Patienten zu verlängern und eine ungeplante Dosisreduktion zu vermeiden.

2. Einleitung

Die Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (CIPN: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy) ist eine häufige Nebenwirkung neurotoxischer Chemotherapeutika¹⁻⁵. Die Überlebensrate der Patienten mit einer malignen Erkrankung ist in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen⁶. Gründe hierfür sind bessere Therapieoptionen sowie eine frühere Diagnosestellung⁶. Die Langzeitfolgen sowie die längerfristige Beeinträchtigung der Lebensqualität durch eine maligne Erkrankung, aber auch durch die Nebenwirkungen der Therapie, nehmen daher stetig an Relevanz zu. Die Lebensqualität von Patienten, die an einer CIPN erkrankt sind, kann stark eingeschränkt sein^{3,5,7}. Aktivitäten des täglichen Lebens können eingeschränkt sein⁸. Auch unter ökonomischen Aspekten stellt die CIPN als kostensteigernder Faktor ein Problem dar^{9,10}. Im klinischen Alltag spiegelt sich diese Relevanz häufig noch nicht wider. Es existieren wenige evidenzbasierte, im klinischen Alltag umsetzbare Leitlinien zu Diagnostik, Therapie und Prävention der CIPN. So gibt die Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) aus dem Jahr 2020 neben einer prätherapeutischen Risikoevaluation keine medikamentösen oder nicht-medikamentösen Interventionen zur Prävention einer CIPN an¹¹. Empfehlungen zu therapeutischen Optionen sind äußerst begrenzt und beschränken sich insbesondere auf Maßnahmen zur Minimierung der Dosis der neurotoxischen Substanz und gegebenenfalls den Einsatz von Duloxetine zur Therapie neuropathischer Schmerzen, weiterführende Empfehlungen insbesondere zur kausalen Therapie liegen derzeit nicht vor¹¹. Ärzte stehen aufgrund der Komplexität der Erkrankung und in Ermangelung an Handelsmöglichkeiten vor Herausforderungen, was sich in wenig standardisierten und ineffizienten Diagnostik- und Therapieversuchen äußern kann^{11,12}. Studien ergeben Hinweise darauf, dass Trainingsformen aus verschiedenen Bereichen, wie Sensomotorik, Vibration, Kraft und Ausdauer, die Inzidenz und den Verlauf einer CIPN positiv beeinflussen können¹³⁻¹⁹. Häufig werden subjektive, patientenbezogene Parameter und die Lebensqualität der Patienten in den Vordergrund gestellt. Objektive und klinische Diagnostik zeigt die Tendenz, die Prävalenz und den subjektiv empfundenen Leidensdruck der Patienten unzureichend widerzuspiegeln^{2,20}. Dennoch sollte die CIPN auch im gesamten klinischen Kontext betrachtet werden: Da derzeit keine evidenzbasierten Möglichkeiten der Prävention einer CIPN und kaum therapeutische Optionen bestehen^{11,21}, wird bei nicht tolerabler Neurotoxizität in Ermangelung anderer Optionen häufig die Dosis der Chemotherapie reduziert^{22,23}. Da Chemotherapeutika in der Regel eine Dosis-Wirkung Beziehung zeigen²⁴, kann sich diese Dosisreduktion negativ auf den gesamten Therapieerfolg auswirken²⁵⁻²⁷. Es gibt Hinweise darauf, dass ein Kraft- und Ausdauertraining die Anzahl der Dosisreduktionen während der Chemotherapie senken kann²⁸. Für ein isoliertes Sensomotorik- oder Vibrationstraining liegen bislang weder Daten zu den Auswirkungen auf die tolerable Dosisintensität einer Chemotherapie noch auf die klinischen Ergebnisse vor.

2.1. Polyneuropathie: Eine allgemeine Betrachtung

Im Wesentlichen wird in der vorliegenden Dissertation Bezug auf die Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie genommen. Zur Einordnung dieses Krankheitsbildes soll zunächst ein Gesamtüberblick über die heterogene Gruppe der Polyneuropathien erfolgen.

Der Begriff der „Neuropathie“ bezeichnet eine Gruppe von Erkrankungen mit Schädigung des peripheren Nervensystems ²⁹. Bei einer „Mononeuropathie“ ist lediglich ein einzelner peripherer Nerv betroffen. Bei Schädigung mehrerer peripherer Nerven liegt eine Polyneuropathie vor, häufig aufgrund systemischer Ursachen ²⁹. Bei Mitbeteiligung der Nervenwurzel wird die Schädigung als Polyradikulopathie bezeichnet ³⁰.

Mit steigendem Lebensalter zeigen sich höhere Prävalenzen der Polyneuropathie ^{31,32}. Polyneuropathien sind die häufigsten Erkrankungen des peripheren Nervensystems in der älteren Bevölkerung ³⁰. Die altersstandardisierte Prävalenz aller Polyneuropathien beträgt mindestens 4 % ³¹. Bei Mitbetrachtung möglicher Verdachtsfälle kann mit 9,4 % noch von einer deutlich höheren altersstandardisierten Prävalenz ausgegangen werden ³¹. Eine systematische Literaturrecherche aus dem Jahr 2015 beschreibt eine weltweite Prävalenz der Polyneuropathie von 1 % bis 7 % ³². Eine örtlich fokussierte Überprüfung der elektronischen Diagnoseregister von Krankenhäusern ergibt eine Inzidenz der Polyneuropathien von 77.0/100.000 Personenjahre bei über 18-Jährigen ³³.

Die Ursachen einer Polyneuropathie sind vielfältig ³⁴. Am häufigsten wird der Polyneuropathie eine idiopathische Genese zugeordnet. Als häufigste identifizierbare Genese wird die diabetische Polyneuropathie beschrieben, gefolgt von der hereditären, der entzündlichen und der alkoholtoxischen Polyneuropathie. Andere Auslöser einer Polyneuropathie, wie toxisch-medikamentöse Einwirkungen, maligne Erkrankungen, Vitamin-B12 Mangel oder Infektionen werden vergleichsweise seltener beschrieben ³⁴. Ein manifester Diabetes mellitus ist somit der größte Risikofaktor für die Entstehung einer Polyneuropathie ^{30,33,35}.

Die Pathophysiologie der Polyneuropathie ist komplex und hängt mit der kausalen Ursache der Polyneuropathie zusammen. Die Schädigung kann im Bereich der Nervenfasern, im neuronalen Zellkörper, zum Beispiel im Spinalganglion oder in anderen umgebenden Strukturen, wie den Blutgefäßen, lokalisiert sein ^{30,36}. Es lassen sich axonale und demyelinisierende Formen der Polyneuropathie unterscheiden, der zeitliche Verlauf ist variabel mit akuten und chronischen Verlaufsformen ²⁹.

Die Symptomatik einer Polyneuropathie kann sich sehr variabel präsentieren, es können sensorische, motorische und autonome Symptome auftreten ^{30,37}. Am häufigsten zeigen sich distal symmetrisch verteilte, sensomotorische Symptome ³⁰. Als Minussymptome können Paresen und sensorische Einschränkungen, wie Hypästhesie und Hypalgesie auftreten. Faszikulationen, Muskelkrämpfe und Schmerzen sind mögliche Plussymptome ³⁰.

Als Basisdiagnostik stehen die Anamnese, Labordiagnostik und klinisch neurologische Untersuchungen im Vordergrund ³⁷. Eine neurophysiologische Zusatzdiagnostik mit Elektroneurographie und Elektromyographie kann zur weiteren Differenzierung der Polyneuropathie verwendet werden. Die Indikation für speziellere Untersuchungen, wie immunologische Serumdiagnostik, genetische Untersuchungen, Liquordiagnostik oder Bildgebung, ist individuell zu stellen ³⁷.

Die Therapieoptionen einer Polyneuropathie sind begrenzt. Als kausaler Therapieansatz ist die Behandlung auslösender Faktoren der Erkrankung möglich. So kann die intensive Blutzuckereinstellung von Patienten mit einem insulinabhängigen Diabetes mellitus sowohl die Auftretenswahrscheinlichkeit als auch den Verlauf einer bereits manifesten Polyneuropathie positiv beeinflussen ³⁸. Da bei einer Polyneuropathie häufig neuropathische Schmerzen auftreten ³⁹, kommt insbesondere der symptomatischen Schmerztherapie große Bedeutung zu. Von der American Academy of Neurology (AAN) werden Gabapentinoide, Serotonin-Nordadrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und trizyklische Antidepressiva als Medikamente erster Wahl zur Therapie neuropathischer Schmerzen der diabetischen Polyneuropathie beschrieben ⁴⁰. Eine Metaanalyse bekräftigt diese Substanzgruppen als medikamentöse Therapieoptionen der ersten Wahl in der Behandlung neuropathischer Schmerzen unterschiedlicher Genesen ⁴¹.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass unter dem Begriff der „Polyneuropathie“ eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit einer Schädigung des peripheren Nervensystems unterschiedlichster Genese zusammengefasst wird. Trotz einiger Gemeinsamkeiten zeigen sich die Polyneuropathien in der Pathophysiologie und dem klinischen Erscheinungsbild äußerst variabel. Generalisierte Handlungsempfehlungen zur Diagnostik und Therapie sind daher herausfordernd.

2.2. Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (CIPN)

Die Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (CIPN) wird durch bestimmte Chemotherapeutika als neurotoxische Substanzen verursacht. Das Interesse der Forschung ist in den letzten Jahren und Jahrzehnten deutlich angestiegen (Abbildung 1). In englischsprachigen Publikationen wird der Begriff der CIPN häufig als „Chemotherapy-induced peripheral neuropathy“ verwendet, daher wurde dieser Suchbegriff für die in Abbildung 1 dargestellte Pubmed Recherche gewählt.

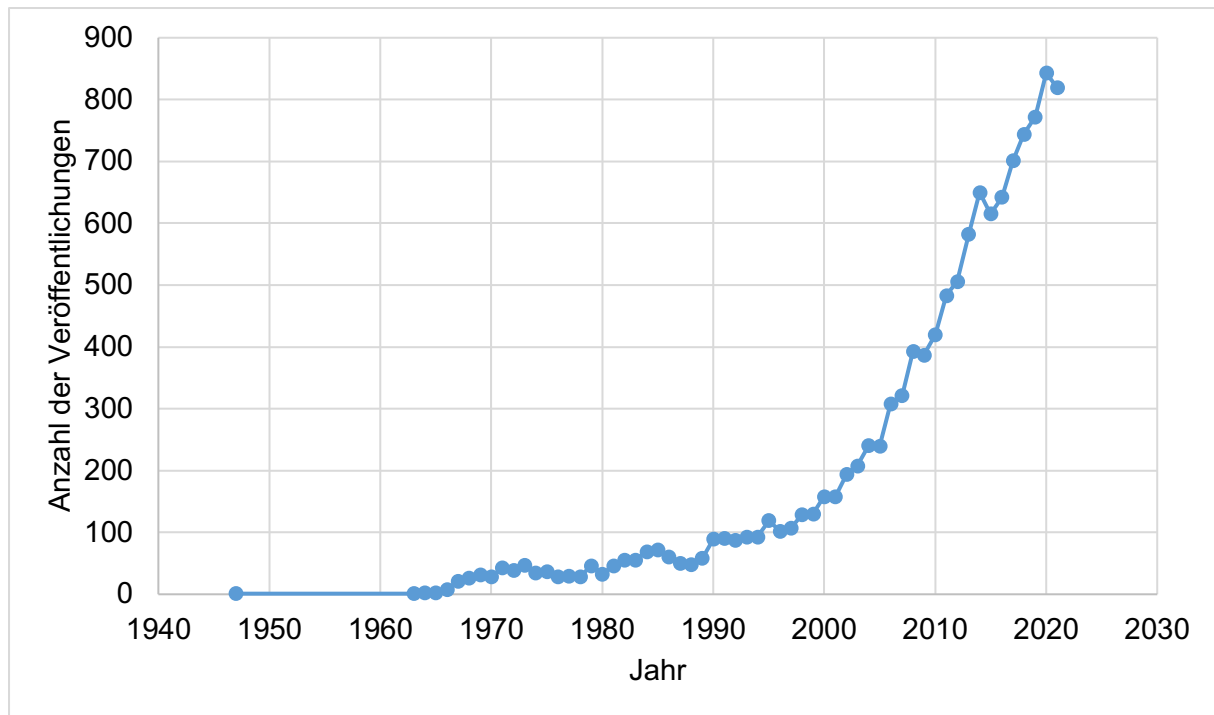


Abbildung 1. Anzahl der in Pubmed aufgeführten Veröffentlichungen pro Jahr zu dem Suchbegriff „Chemotherapy-induced peripheral Neuropathy“ von 1940 bis 2022 (abgerufen am 25.11.2022).

2.2.1. Epidemiologie

Die beschriebene Epidemiologie der CIPN variiert in Abhängigkeit der betrachteten neurotoxischen Substanz ^{1,42} sowie der verwendeten diagnostischen Mittel ^{1,2}.

Die Prävalenz der CIPN wird bei Patienten über die gesamte Dauer einer Chemotherapie mit 48 % beziffert ¹. Für das stark neurotoxisch wirkende Chemotherapeutikum Oxaliplatin wird hingegen mit mehr als 70 % eine noch deutlich höhere Prävalenz neuropathischer Symptome beschrieben ^{4,42}. Für Vincristin wird eine Prävalenz von 55,32 % beschrieben ⁴².

In Abhängigkeit der verwendeten diagnostischen Methode zur Erfassung einer CIPN variiert die beschriebene Prävalenz deutlich zwischen 14,2 % und 53,4 % ². Bei Verwendung subjektiver, patientenbezogener Fragebögen wird eine deutlich höhere Prävalenz angegeben als bei Verwendung objektiverer klinischer Untersuchungen ².

Zu Beginn der Chemotherapie leiden mehr Patienten unter Symptomen einer CIPN als nach Beendigung der Chemotherapie, mit einer Prävalenz von 30 % liegen aber auch am Ende der Chemotherapie noch bei fast jedem dritten Patienten neuropathische Beschwerden vor ¹. Die Symptome einer CIPN können auch Jahre nach Beendigung der Chemotherapie noch vorliegen ⁵. Nach einer Chemotherapie mit der neurotoxischen Substanz Vincristin beschreiben 27 % der Patienten drei bis fünf Jahre nach Therapiebeginn noch immer neuropathische Symptome ⁵. In einer Langzeitstudie über die subjektive Lebensqualität von Frauen, die aufgrund eines Ovarialkarzinoms chemotherapeutisch behandelt worden sind, werden neuropathische Symptome von einigen Frauen selbst nach 12 Jahren noch beschrieben ³.

Die CIPN stellt auch ein ökonomisches Problem dar. Studien mit Daten aus den USA belegen, dass die Gesundheitsversorgung von Patienten mit einer CIPN hohe Kosten verursacht ^{9,10}. Der Kostenunterschied von Patienten mit einer CIPN verglichen mit Chemotherapie Patienten, die keine CIPN entwickeln, wird mit 1509 \$ pro Monat unter Therapie ¹⁰ und insgesamt 17 344 \$ Mehrkosten bezogen auf einen 12-monatigen Beobachtungszeitraum ⁹ beziffert.

2.2.2. Risikofaktoren

Die Auswahl der Chemotherapeutika stellt einen eigenständigen Risikofaktor für die Entstehung einer CIPN dar. Die Odds Ratio für die Entwicklung neuropathischer Symptome liegt für Oxaliplatin mit 7,58 deutlich höher als für Vincristin mit 1,24 oder andere Substanzen, wie beispielsweise Epirubicin mit 0,63 ⁴². Es werden noch weitere Risikofaktoren für die Erkrankung, wie die Kombination verschiedener neurotoxischer Substanzen sowie das Vorliegen von Komorbiditäten, beschrieben ⁴³. Die bedeutendste Komorbidität ist der Diabetes mellitus ⁴⁴. Weiterhin werden bestimmte Single nucleotide polymorphisms (SNPs) und genetische Faktoren als Risikofaktoren beschrieben ⁴⁴. Auch ein höheres Lebensalter stellt einen Risikofaktor dar ⁴⁵. Weitere allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung einer CIPN sind eine gesteigerte Anzahl der Zyklen der Chemotherapie ^{3,42,43} sowie eine höhere kumulative Dosis der neurotoxischen Substanz ^{43,45}. Die Korrelation einer höheren kumulativen Dosis der Chemotherapie mit einer höheren Inzidenz der CIPN wird sowohl für Oxaliplatin ^{46,47} als auch für die Vincaalkaloide ^{48,49} beschrieben.

2.2.3. Pathophysiologie

Eine Vielzahl verschiedener Chemotherapeutika steht im Zusammenhang mit der Entstehung einer CIPN, häufig genannt werden Platinderivate, Vincaalkaloide, Thalidomid, Bortezomib sowie Taxane ^{50,51}.

Die Pathophysiologie ist komplex und noch unzureichend verstanden ⁵². Für eine differenzierte Darstellung der Pathophysiologie der Entstehung einer CIPN sollte jede neurotoxische Substanz isoliert betrachtet werden. Im Folgenden wird daher die Pathophysiologie der Entstehung einer CIPN für Oxaliplatin sowie für die Vincaalkaloide näherungsweise beschrieben:

- Oxaliplatin:

Oxaliplatin gehört ebenso wie Carboplatin und Cisplatin zu der Gruppe der Platinkomplexverbindungen, deren zytotoxische Wirkung bereits seit 1965 bekannt ist ⁵³. Nach Diffusion in die Zelle entsteht durch hydrolytische Abspaltung ein Di-Aqua-Platinintermediat. Dieser Komplex führt zu Quervernetzungen an der DNA. Oxaliplatin besteht im Gegensatz zu den anderen Platinverbindungen aus einem Komplex mit 1,2 Diaminocyclohexan (DACH) und führt zu einer stärkeren Hemmung der DNA-Synthese ⁵³.

Sowohl in vitro als auch in vivo wird beobachtet, dass sich Platin-DNA-Komplexe bevorzugt in Spinalganglien anreichern⁵⁴. Im zentralen Nervensystem finden sich vermutlich aufgrund der Blut-Hirn-Schranke keine hohen Konzentrationen⁵⁴. Eine zunehmende Anreicherung von Platinderivaten im peripheren Nervensystem korreliert mit elektrophysiologischen Auffälligkeiten⁵⁵. Unzureichende DNA-Reparaturmechanismen scheinen die Anreicherung der Platinderivate in den peripheren Nerven zu begünstigen und können damit einen Risikofaktor für die Entstehung einer CIPN darstellen⁵⁵. Neben der Wirkung im Spinalganglion wird vermutet, dass speziell Oxaliplatin zusätzlich die axonale Refraktärzeit durch eine akute Dysfunktion von Na⁺ Kanälen beeinflusst, was zu einer übermäßigen Erregbarkeit peripherer Nerven führt⁵⁶.

- Vincaalkaloide:

Zu der Gruppe der klinisch relevanten Vincaalkaloide, die gemeinsam mit den Taxanen auch der Gruppe der Spindelgifte zugeordnet werden, zählen Vincristin, Vinorelbin, Vinblastin und Vindesin⁵⁷ sowie Vinflunin⁵⁸. Vincaalkaloide binden an Beta-Tubulin und blockieren die Tubulinpolymerisation, die Mitose wird in der Metaphase unterbrochen und es kommt zur Apoptose^{57,59}. Insbesondere in der Therapie hämato-onkologischer Erkrankungen, wie Lymphomen und Leukämien, zeigen Vincaalkaloide ein breites Anwendungsgebiet⁵⁷. Vincaalkaloide führen zu Veränderungen im neuronalen Zytoskelett, es wird davon ausgegangen, dass die Veränderung von Ausrichtung, Anordnung und Länge axonaler Mikrotubuli zu einer Polyneuropathie führen⁵². Des Weiteren scheinen die Vincaalkaloide insbesondere distal betont eine direkte axonale Degeneration zu bedingen⁶⁰. Die neurotoxische Wirkung der Vincaalkaloide ist unterschiedlich stark ausgeprägt, dies könnte durch die unterschiedlich starke Affinität der Substanzen zu Tubulin bedingt sein^{52,59,61}.

Es gibt weitere pathophysiologische Mechanismen, aufgrund derer eine neurotoxische Wirkung verschiedener Chemotherapeutika postuliert wird⁵². Sowohl für Oxaliplatin als auch für die Vincaalkaloide werden genetische Prädispositionen für eine CIPN untersucht⁶². Auch eine mitotoxische Wirkung als möglicher neurotoxischer Faktor wird sowohl für die Platinderivate als auch für die Vincaalkaloide beschrieben⁶³.

2.2.4. Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild einer CIPN ist variabel. Es kann unterschieden werden zwischen primär und sekundär betroffenen neurologischen Qualitäten im peripheren Nervensystem (motorisch, sensibel und autonom)⁶⁴.

Häufig beginnt die Symptomatik einer CIPN distal betont in den Händen und Füßen⁵¹. Die Beschwerden konzentrieren sich oftmals handschuh- und strumpfförmig in diesen Bereichen^{8,50}. Am stärksten ausgeprägt ist meistens die sensorische Komponente, autonome und

motorische Beeinträchtigungen können aber je nach Substanz auch auftreten ⁶⁴. Zu Beginn der Erkrankung erfolgt häufig die Schädigung großer sensorischer Nervenendigungen, die Schädigung kleinerer Nervenfasern ist ebenfalls möglich, tritt aber seltener auf ⁵¹. Dies führt häufig beidseitig distal zu Parästhesien, Dysästhesien, Schmerzen und sensorischer Gefühlslosigkeit ⁵⁰. Klinisch können dann insbesondere herabgesetzte Muskeleigenreflexe sowie Beeinträchtigungen von Druck-, Berührungs- und Vibrationsempfinden imponieren ⁵⁰. Die Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität betroffener Patienten, so gibt nahezu jeder zweite Patient unter einer Chemotherapie mit Oxaliplatin oder Taxanen an, dass die subjektive Lebensqualität aufgrund der Symptome einer CIPN eingeschränkt sei ⁷. Zudem leiden die Betroffenen unter funktionellen physischen Einschränkungen, die auch Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen können ⁸. Es werden Balance- und Gangschwierigkeiten beobachtet, die auf die somatosensorischen Symptome zurückzuführen sind ^{65,66}. Diese funktionellen Einschränkungen können häufigere Sturzereignisse der Erkrankten bedingen ^{67,68}.

Differentialdiagnostisch ist zu beachten, dass Polyneuropathien anderer Genese klinisch ähnlich imponieren können ³⁰. Anhand des klinischen Erscheinungsbildes ist daher eine orientierende differentialdiagnostische Einordnung, aber keine sichere Differenzierung der Ätiologie einer Polyneuropathie möglich.

Aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologie der verschiedenen neurotoxischen Substanzen variiert das klinische Erscheinungsbild der CIPN, die Symptomatik unterscheidet sich sowohl im zeitlichen Ablauf als auch in der Präsentation der Symptome ⁵². Es erfolgt daher eine differenzierte Betrachtung von Oxaliplatin und der Vincaalkaloide.

- Oxaliplatin:

Oxaliplatin kann eine akute sowie eine kumulative Verlaufsform der CIPN verursachen ^{56,69,70}. Eine akute neurotoxische Wirkung von Oxaliplatin kann mithilfe neurophysiologischer Messungen bei 94 % der Patienten dokumentiert werden ⁶⁹. Die akute Symptomatik tritt innerhalb weniger Stunden auf und zeichnet sich durch einen häufig reversiblen Verlauf der Symptome innerhalb von Tagen aus ^{56,69}. Es werden kälteabhängige Parästhesien und Dysästhesien, teils in Verbindung mit Schmerzen oder motorischen Krämpfen beschrieben, auch laryngopharyngeale Dysästhesien sind dokumentiert ^{56,71}. Während bei der akuten Neurotoxizität eine motorische Beteiligung möglich ist, zeichnet sich die kumulative, dosisabhängige neurotoxische Wirkung von Oxaliplatin durch eine rein sensorische Symptomatik aus ⁷². Es treten Parästhesien, Dysästhesien und sensorische Ataxie auf, die Intensität der Symptomatik zeigt sich mit steigender kumulativer Dosis progredient ⁷². Neurophysiologische Messungen bestätigen eine rein sensorische Neuropathie der kumulativen Verlaufsform ohne Beeinträchtigung der motorischen Nervenqualitäten ⁶⁹. Die

Symptomatik kann reversibel sein. Studien beschreiben unterschiedliche Zahlen einer kompletten Remission höhergradiger neuropathischer Symptomatik von nicht einmal der Hälfte (42 %) der Patienten nach sechs bis acht Monaten ⁵⁶, bis zu über zwei Dritteln (74 %) der Patienten über einen medianen Zeitraum von 13 Wochen ⁷⁰.

- Vincaalkaloide:

Vincaalkaloide führen in der Regel zu einer sensorisch dominanten Ausprägung der CIPN, gegebenenfalls mit begleitender Beeinträchtigung motorischer ⁷³⁻⁷⁵ oder autonomer Systeme ⁷⁵. Die Patienten beschreiben insbesondere sensorische neuropathische Symptome, wie Parästhesien, Dysästhesien, Schmerzen oder Kribbeln sowie sensorische Gefühlslosigkeit, seltener werden motorische Symptome bis hin zu distalen Paresen vermerkt ⁷³⁻⁷⁵. Als initiales Symptom tritt häufig eine Hyporeflexie auf ^{74,75}, die sich bei mehr als einem Drittel der Patienten feststellen lässt ⁷⁴. Die Symptomatik kann sich nach Beendigung der Chemotherapie zurückbilden, viele Patienten klagen aber auch nach mehreren Jahren noch über Residuen der neuropathischen Symptomatik, in Einzelfällen zeigt sich die Symptomatik auch in voller Ausprägung persistent ⁷³⁻⁷⁵.

2.2.5. Diagnostik

Die in Studien beschriebene Prävalenz der CIPN variiert in Abhängigkeit der verwendeten diagnostischen Assessments ^{1,2}. Es existieren wenige evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnostik einer CIPN, dies kann Ärzte vor große Herausforderungen stellen.

Die diagnostische und therapeutische Herangehensweise von Ärzten variiert und äußert sich in Ermangelung eindeutiger Leitlinien in wenig standardisierten diagnostischen Assessments ¹². Die klinische Untersuchung wird häufig angewandt, hingegen werden speziell für die Erfassung einer CIPN angepasste diagnostische Mittel oder Fragebögen deutlich seltener genutzt ¹².

Es existiert jedoch eine Vielzahl an diagnostischen Mitteln, die speziell für die Diagnostik der CIPN entwickelt worden sind. In den letzten Jahren sind die Patient Reported Outcomes (PRO; der vom Patienten rückgemeldete Therapieerfolg), ermittelt über patientenbezogene Fragebögen, verstärkt in den Fokus gerückt. Der objektive (Objective Outcome) oder vom Therapeuten mittels Anamnese und klinischer Untersuchung (Clinician Reported Outcome) rückgemeldete klinische Therapieerfolg wird als Clinical Outcome (klinische Ergebnisse) bezeichnet und über klinische Diagnostik und objektive Messmethoden ermittelt. Zukünftig wäre auch eine pharmakogenetische Annäherung an die Diagnostik der CIPN denkbar, hierzu wäre allerdings zunächst weitere Forschung vonnöten, um für den klinischen Alltag relevante diagnostische Vorteile zu schaffen ⁶². Zudem existieren für einzelne Chemotherapeutika, wie Oxaliplatin, spezifische diagnostische Mittel ⁵¹.

Im Folgenden soll ein Überblick über die aktuellen diagnostischen Möglichkeiten und deren Stellenwerte in der klinischen Diagnostik einer CIPN erfolgen.

- Clinical Grading Scales:

Eine Vielzahl unterschiedlicher Institutionen entwickelt Clinical Grading Scales (standardisierte Vorlagen zur klinischen Erhebung neuropathischer Symptome). Die Daten werden von dem behandelnden Arzt erhoben. Bekannte Clinical Grading Scales für die CIPN werden von der World Health Organization (WHO Scale), der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG Scale) und dem National Cancer Institute (NCI-CTC und NCI-CTCAE) herausgegeben. Die Erhebungsbögen fragen typische klinische Symptome einer CIPN ab ^{51,76}. Zwei in Studien verwendete Clinical Grading Scales, für die positive Ergebnisse bezüglich Reliabilität und Validität vorliegen, sind die klinische Version des Total Neuropathy Scores (TNS) und der NCI-CTC Score ⁷⁷.

Der TNS vereint klinisch neurologische und objektive neurologische Diagnostik ^{78,79}. In seiner Originalversion werden mithilfe des Erhebungsbogens als klinisch neurologische Parameter sensorische, motorische und autonome Symptome, Berührungs- und Vibrationsempfinden, Kraftniveau sowie Reflexstatus dokumentiert. Zusätzlich werden elektrophysiologische Nervenleitungsmessungen der Amplituden des Nervus Suralis sowie des Nervus Peroneus als objektive Parameter durchgeführt. Das Vibrationsempfinden wird sowohl klinisch mittels Stimmgabeltest als auch objektiviert mittels quantitativer sensorischer Tests (QST) überprüft. Jedem Parameter wird je nach Schweregrad der vorliegenden Symptome aufsteigend eine Zahl von null bis vier zugewiesen ^{78,79}. Weiterhin liegt eine an den klinischen Alltag angepasste Version des TNS vor, die ausschließlich die klinische Untersuchung in den Fokus stellt, hier fallen die neurophysiologischen Messungen und QST weg ⁷⁸. Sensorische, motorische und autonome Symptome, Berührungs- und Vibrationsempfinden, Kraftniveau und Reflexstatus werden klinisch neurologisch untersucht und dokumentiert. Dieser Erhebungsbogen wird als TNSc bezeichnet. Der Vorteil liegt in der im Vergleich zur Originalversion erleichterten und schnelleren Umsetzung, da lediglich Basishilfsmittel der klinisch neurologischen Untersuchung benötigt werden ⁷⁸.

- Patient Reported Outcomes:

Es gibt eine Reihe von Fragebögen, die die Perspektive des Patienten in den Fokus stellen. Diese Fragebögen werden in der Regel von dem Patienten selbstständig ausgefüllt und dokumentieren die subjektiven Einschränkungen und Empfindungen durch neuropathische Symptome. Bekannte Fragebögen, die die PROs in den Fokus stellen, sind beispielsweise der Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) Fragebogen, der Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) und der

European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-CIPN 20 (EORTC QLQ-CIPN 20) ⁷⁶.

Der EORTC QLQ-CIPN 20 wird häufig in aktuellen Studien verwendet, es liegen positive Ergebnisse der Reliabilität und Validität vor ⁷⁷. Dieser Fragebogen besteht aus 20 Items und erfasst mit subjektiv empfundenen sensorischen, motorischen und autonomen Beeinträchtigungen Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten ⁸⁰.

Werden subjektive, patientenbezogene Fragebögen der klinischen Diagnostik und objektiven diagnostischen Methoden vorgezogen, wird eine höhere Prävalenz der CIPN beschrieben ^{2,20}.

- Objektive Diagnostik:

Nervenleitungsmessungen könnten als objektive diagnostische Methode zum Nachweis einer Polyneuropathie beitragen. Es handelt sich um eine nicht invasive Untersuchung zur funktionellen Überprüfung sensorischer und motorischer Nerven ^{51,81}. Bei unauffälligen Befunden einer Nervenleitungsmessung ist das Vorliegen einer CIPN unwahrscheinlich, da bei Vorliegen einer Polyneuropathie in der Regel elektrophysiologische Auffälligkeiten, wie reduzierte Sensory Nerve Action Potentials (SNAP) Amplituden, also verminderte Aktionspotentiale peripherer sensorischer Nerven nachgewiesen werden können ⁸²⁻⁸⁴.

Mittels Nervenleitungsmessungen können nur Neuropathien großer, myelinisierter Fasern detektiert werden. Neuropathien kleiner, unmyelinisierter Fasern können prinzipiell mittels Nervenbiopsie diagnostiziert werden, allerdings mit fraglicher klinischer Relevanz ⁸⁵. Eine weniger invasive diagnostische Methode zur Prüfung des sensorischen Empfindens der Patienten stellt die quantitative sensorische Testung (QST) dar, bei der sensorische Reize, wie Druck, Temperatur und Vibration, mit technischen Hilfsmitteln nachgeahmt werden können ⁸⁶.

Es sollte für die Diagnostik einer Polyneuropathie stets eine Kombination verschiedener diagnostischer Methoden verwendet werden, um unterschiedliche Schwerpunktbereiche der Diagnostik abzudecken ^{51,81}. Bei der Diagnostik einer CIPN sollten Clinical Grading Scales und Patient Reported Outcomes kombiniert werden, da derzeit kein einzelnes diagnostisches Mittel als Goldstandard gewertet werden kann ^{87,88}. Insbesondere zeigt sich eine Diskrepanz zwischen der subjektiv empfundenen Symptomatik der Patienten und der Einschätzung der behandelnden Ärzte. Patienten dokumentieren um sieben Prozentpunkte häufiger neuropathische Symptome als Ärzte, zudem schätzen Patienten den Schweregrad der Neuropathie im Schnitt höher ein als ihre behandelnden Ärzte ²⁰.

In einer Übersichtsarbeit wird vorgeschlagen, zur Diagnostik einer CIPN den TNSc als Clinical Grading Scale, den EORTC QLQ-CIPN 20 als Parameter der Patient Reported Outcomes und eine visuelle Analogskala zur Detektion neuropathischer Schmerzen zu kombinieren ⁷⁶. Eine

S3 Leitlinie aus dem Jahr 2020 des Leitlinienprogramms Onkologie, einem deutschen Verbund verschiedener Arbeitsgemeinschaften, stimmt mit der Empfehlung der Kombination verschiedener diagnostischer Mittel zur Diagnostik der CIPN überein ²¹. Konsensbasiert werden die klinische Untersuchung mit Anamnese, Überprüfung der Motorik (Kraftniveau und Atrophien), Überprüfung des Reflexstatus, der peripheren Sensibilität sowie der Frage nach funktionalen Defiziten, zum Beispiel im Gangbild, empfohlen. Die Diagnostik wird ergänzt durch einen Fragebogen zur Erfassung der patientenbezogenen subjektiven Beeinträchtigungen der Lebensqualität ²¹. Zusätzlich kann eine diagnostische Methode zur Dokumentation neuropathischer Schmerzen (Pain Detect Fragebogen) verwendet werden ²¹.

2.2.6. Medikamentöse Ansätze der Therapie und Prävention

Es liegen zahlreiche vom National Cancer Institute finanzierte Studien vor, die Daten zur medikamentösen Therapie und Prävention der CIPN präsentieren ⁸⁹. Es werden neuromodulatorische Substanzen betrachtet, die zur Behandlung neuropathischer Symptome anderer Genese eingesetzt werden oder aus anderen Gründen wirksam bei der Behandlung einer CIPN sein könnten. Folgende Substanzen werden in den Studien zur Prävention der CIPN untersucht: Alpha Liponsäure, Calcium/ Magnesium (intravenös), Vitamin E, Acetyl-L-Carnitin, Glutathion; zur Behandlung neuropathischer Symptome werden Nortriptylin, Gabapentin, Lamotrigin, Amifostin, Amitriptylin/ Ketamin (topisch), Baclofen (topisch) und Duloxetin untersucht ⁸⁹. Die Ergebnisse sind ernüchternd. In der Prävention neuropathischer Symptome zeigt sich keine Substanz eindeutig wirksam. In der Behandlung vorliegender Symptome liegen lediglich für Duloxetin mit der Verringerung neuropathischer Schmerzen eindeutig positive Ergebnisse vor ⁸⁹. Andere Studien bestätigen die positiven Ergebnisse für Duloxetin in der Therapie neuropathischer Schmerzen ^{90,91}. Zudem scheint sich Duloxetin nicht nur auf die neuropathischen Schmerzen, sondern auch auf andere Symptome der CIPN, wie Kribbeln oder sensorische Gefühlslosigkeit, positiv auszuwirken ^{91,92}. Eine Studie aus dem Jahr 2019 liefert sowohl in vitro als auch in vivo Hinweise für eine mögliche neuroprotektive Wirkung von Duloxetin, während die gewünschte antitumorale Wirkung der Chemotherapeutika nicht beeinträchtigt wird ⁹³. Es ist allerdings zu beachten, dass der Wirkstoff Duloxetin in Studien die Anzahl behandlungsbedürftiger unerwünschter Ereignisse gegenüber einer Placebogruppe erhöht hat und insbesondere deutlich mehr gastrointestinale unerwünschte Ereignisse zu verzeichnen sind, daher muss eine individuelle Kosten-Nutzen-Einschätzung erfolgen ⁹⁴.

Eine ASCO-Leitlinie aus dem Jahr 2020 beschreibt, dass derzeit außerhalb klinischer Studien keine Empfehlungen bezüglich präventiver Maßnahmen getroffen werden können, während Duloxetin das einzige evidenzbasiert empfohlene Medikament zur Therapie neuropathischer Symptome ist ¹¹. Auch die S3 Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie beschreibt derzeit keine Möglichkeit der Prävention einer CIPN ²¹. Speziell bei neuropathischen Schmerzen im

Rahmen einer CIPN kann der Einsatz von Opioiden und Duloxetin erwogen werden (konsensbasiert), zudem kann die Behandlung einer CIPN mit Pregabalin, Gabapentin, Amitriptylin und Venlafaxin erwogen werden (konsensbasiert) ²¹.

In Ermangelung präventiver und therapeutischer Möglichkeiten wird im klinischen Alltag häufig die Dosis einer neurotoxischen Chemotherapie reduziert ^{22,23}, was jedoch mit einem geringeren Erfolg der Tumorbehandlung einhergehen kann ²⁴⁻²⁷.

2.2.7. Nicht-medikamentöse Ansätze der Therapie und Prävention

Neben den größtenteils erfolglosen medikamentösen Ansätzen zur Prävention und Therapie der CIPN werden auch einige nicht-medikamentöse Therapieansätze untersucht ⁹⁵. Als möglicherweise vielversprechender nicht-medikamentöser Ansatz wurde die Photobiomodulation identifiziert. In einer prospektiven Studie zeigt sich bei 90 % der Probanden, die Photobiomodulation als Intervention erhalten, eine Verbesserung neuropathischer Symptome ⁹⁶.

Ein weiterer besonders vielversprechender nicht-medikamentöser Ansatz sowohl der Prävention als auch der Therapie einer CIPN sind spezifische Trainingsprogramme. Da viele Studien für diesen Ansatz bereits positive Ergebnisse berichtet haben ¹³⁻¹⁹, soll das Training als Interventionsmöglichkeit im Folgenden differenzierter betrachtet werden.

2.3. Therapie und Prävention der CIPN: Spezifische Trainingsprogramme

In einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2014 wird in einer der ersten Studien zu dieser Thematik untersucht, wie sich ein spezielles Trainingsprogramm auf die Inzidenz und den Verlauf einer CIPN auswirkt ¹³. Die Probanden der Trainingsgruppe folgten parallel zu einer Chemotherapie über 36 Wochen einem Trainingsprogramm zur Verbesserung der kardiovaskulären Ausdauer, Kraft und Sensomotorik. In der Interventionsgruppe zeigt sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante subjektive Verbesserung der Lebensqualität. Zudem können signifikante Verbesserungen der Balance und des Aktivitätsniveaus der Probanden in der Interventionsgruppe verzeichnet werden. Eine Verminderung der peripheren Tiefensensibilität unter der Chemotherapie als typisches Symptom einer CIPN tritt seltener in der Trainingsgruppe als in der Kontrollgruppe auf. Zudem bessert sich diese Symptomatik im Verlauf der Chemotherapie in der Interventionsgruppe signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. Neben der Verbesserung der Lebensqualität und Balance scheint das Training also auch positive Auswirkungen auf die Prävalenz neuropathischer Symptome und den symptomatischen Verlauf der CIPN zu zeigen ¹³. In anderen Studien werden die Vorteile einer Bewegungsintervention mittels eines achtwöchigen multimodalen Trainings mit Übungen aus den Bereichen Ausdauer, Kraft und Balance für CIPN-Patienten bekräftigt ^{16,19}. In beiden genannten Studien können die Balance und die funktionellen Fähigkeiten der Patienten in den Trainingsgruppen verbessert werden. Während die subjektiven Symptome der CIPN in der

Interventionsgruppe in einer Studie zumindest stabil bleiben (versus Verschlechterung der Symptome in der Kontrollgruppe) ¹⁹, zeigt sich in einer anderen Studie sogar eine klinische Verbesserung der Symptome nach dem achtwöchigen Training ¹⁶. Neurophysiologisch zeigen sich allerdings keine Korrelate zu den beobachteten positiven klinischen Auswirkungen ¹⁶. In einer weiteren randomisierten, kontrollierten Studie wird ein multimodales Trainingskonzept basierend auf Empfehlungen des American College of Sports Medicine (ACSM) verwendet ¹⁵. Patienten führten parallel zu einer Chemotherapie für sechs Wochen Übungen niedriger bis moderater Intensität aus den Bereichen Ausdauertraining und Krafttraining durch. In der Trainingsgruppe liegt die Prävalenz von Symptomen einer CIPN (Hitze- und Kälteempfinden, sensorische Gefühlslosigkeit und Kribbeln in den Händen und Füßen) niedriger als in der Kontrollgruppe (36,5 % versus 49,2 %). Zu Therapiebeginn bestehende neuropathische Symptome zeigen sich im Verlauf in der Interventionsgruppe signifikant häufiger regredient und werden zudem subjektiv als weniger schwerwiegend bewertet ¹⁵. In einer Vergleichsstudie absolvierten die Probanden parallel zur Chemotherapie entweder ein Krafttraining (zweimal pro Woche) oder ein Sensomotoriktraining (dreimal pro Woche) ¹⁷. Während sich in der Intention-to-treat Analyse keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe zeigen, wird in der Per-protocol Analyse, in der eine Mindestbeteiligung am Training von 67 % festgelegt wird, eine signifikante Verbesserung subjektiver CIPN-typischer Symptome bei Betrachtung beider Interventionsgruppen zusammengekommen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt ¹⁷. Sowohl Sensomotorik- als auch Vibrationstraining scheint einen positiven Effekt auf die Symptome einer CIPN zu zeigen ¹⁴. Probanden mit Symptomen einer CIPN führten zweimal wöchentlich entweder ein sechswöchiges Vibrationstraining oder ein sechswöchiges Sensomotoriktraining mit Balanceübungen aus. In einem Pool-Test beider Trainingsgruppen zeigt sich eine signifikante Verbesserung klinischer Symptome einer CIPN (Reflexstatus und periphere Tiefensensibilität) und eine signifikante Besserung neuropathischer Schmerzen. Zudem zeigt sich eine positive Tendenz der subjektiv empfundenen Lebensqualität. Das Sensomotoriktraining scheint sich stärker auf die klinischen Symptome und die subjektive Lebensqualität auszuwirken, während das Vibrationstraining einen stärkeren Einfluss auf die Schmerzsymptomatik zeigt ¹⁴. Das Hinzufügen eines Vibrationstrainings zu einem bereits bestehenden Trainingsprotokoll bessert die Symptome einer CIPN signifikant ¹⁸.

Diese Ergebnisse sind klinisch sehr relevant, bieten aufgrund der geringen Kohortengröße allerdings noch keine ausreichende Evidenz der Vorteile eines Vibrations- oder Sensomotoriktrainings. Insbesondere für das Vibrationstraining liegen begrenzte klinische Studiendaten vor.

Verschiedene Trainingsformen (Krafttraining, Ausdauertraining, Sensomotoriktraining und Vibrationstraining) scheinen sowohl isoliert betrachtet als auch in Form eines multimodalen Therapiekonzeptes die Inzidenz und verschiedene Symptome der CIPN positiv beeinflussen

zu können. Generelle Aussagen sind zum jetzigen Zeitpunkt erschwert durch die Tatsache, dass die Trainingsprotokolle der aktuellen Studien häufig nicht standardisiert sind. Zudem werden häufig unterschiedliche Entitäten und neurotoxische Substanzen betrachtet. Dadurch wird die Vergleichbarkeit der Studien reduziert und es ergeben sich zum Teil abweichende Ergebnisse. Dennoch zeigt sich die Tendenz, dass bestimmte Trainingsformen in die supportive Therapie von onkologischen Patienten integriert werden sollten.

2.3.1. Potentielle Wirkmechanismen der Trainingsprogramme

Die zugrundeliegenden Interaktionsmechanismen, wie sich bestimmte Trainingsprogramme auf eine Polyneuropathie auswirken, sind derzeit noch unzureichend erforscht. In bisherigen Studien werden allerdings diverse potentielle Interaktionen von körperlicher Aktivität mit dem Nervensystem beschrieben, die auch mögliche Erklärungsansätze für positive Auswirkungen auf eine CIPN darstellen können ⁹⁷.

- Körperliches Training kann über eine Stimulierung der Expression von Neurotrophenen, wie BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) oder GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor), neuroprotektiv wirken ⁹⁸⁻¹⁰⁰.
- Über die Beeinflussung der Konzentration bestimmter Cytokine (zum Beispiel verschiedener Interleukine, Tumornekrosefaktor-Alpha und Interferon-Gamma) ¹⁰¹⁻¹⁰³ sowie einer Regulation der Mikrogliaaktivität und der herabgesetzten Expression bestimmter proinflammatorisch wirkender Rezeptoren (wie Toll-like-Rezeptor 4) ^{104,105}, kann körperliches Training antiinflammatorisch wirken.
- Über eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse und des sympathischen Nervensystems führt körperliches Training kurzfristig zu einer höheren Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin sowie des Stresshormons Kortisol, die wiederum über eine Interaktion mit verschiedenen Cytokinen antiinflammatorisch und immunmodulatorisch wirken können ¹⁰⁶. Adrenalin wirkt zusätzlich durch eine Inhibierung der Mikroglia über Beta-2-adrenerge Rezeptoren neuroprotektiv und antiinflammatorisch ¹⁰⁷.
- Körperliches Training kann die genetische Expression bestimmter Zellen beeinflussen. Dies wird beispielsweise für Monozyten beschrieben, die in der Regel proinflammatorisch wirken, aber durch bestimmte Genveränderungen, die im Zusammenhang mit körperlichem Training beobachtet werden, auch antiinflammatorisch wirken können ¹⁰⁸, was wiederum mit einer Verbesserung der Neuroplastizität einhergehen kann.

Es werden eine Vielzahl weiterer molekularer und funktioneller Mechanismen diskutiert.

Die oben genannten Interaktionen von Training mit dem Nervensystem können mögliche Erklärungsansätze für die Wirkbeziehung zwischen Training und Polyneuropathien darstellen. Bei den möglichen Interaktionsmechanismen von körperlichem Training speziell mit der CIPN wird insbesondere unterschieden zwischen neurophysiologischen und psychosozialen Mechanismen ¹⁰⁹.

- Neurophysiologische Mechanismen:

Chemotherapeutika können eine axonale periphere Nervenschädigung verursachen ¹¹⁰. Wie in der vorliegenden Dissertation beschrieben wird, könnte körperliches Training diese Nebenwirkung durch eine vermehrte Expression von Neurotrophinen positiv beeinflussen ⁹⁸⁻¹⁰⁰. Inflammatorische Cytokine und Signalwege spielen ebenfalls eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der CIPN ^{111,112}, weshalb dem antiinflammatorischen Effekt von körperlichem Training ¹⁰¹⁻¹⁰⁵ besondere Bedeutung zugesprochen werden kann. Zudem wirkt sich die CIPN auf die Hirnaktivität der Patienten aus ¹¹³. Bestimmte sensorische Reize führen zu einer stärkeren Hirnaktivität in einigen Hirnarealen als bei gesunden Probanden. Ein peripherer Reiz kann also bei CIPN-Patienten eine andere Reaktion im zentralen Nervensystem hervorrufen als bei gesunden Menschen, wodurch beispielsweise Schmerzen anders wahrgenommen werden können ¹¹³. Dieser Prozess der Verarbeitung körperlicher Reize wird als Interozeption bezeichnet ¹¹⁴ und kann möglicherweise durch körperliches Training beeinflusst werden ¹¹⁵. Des Weiteren könnte körperliches Training die mitochondriale Dysfunktion, die bestimmte Chemotherapeutika wie zum Beispiel Platinderivate verursachen können ⁶³, positiv beeinflussen. Hinweise hierfür werden in Tierversuchen beschrieben ¹¹⁶. Auch könnte körperliches Training die axonale Aussprossung fördern und einen Schutz vor axonaler Degeneration bieten. Es wird in Tierversuchen beobachtet, dass körperliches Training nach Verletzungen peripherer Nerven die axonale Regeneration fördern ^{117,118} sowie präventiv vor Verletzungen durchgeführt neuroprotektiv wirken kann ¹¹⁸. In klinischen Studien im Gebiet der diabetischen Neuropathie wird zudem festgestellt, dass körperliches Training die intraepidermale Nervenfaserdichte steigern kann ¹¹⁹.

- Psychosoziale Mechanismen:

Das subjektive Wohlbefinden beziehungsweise die psychische Gesundheit stehen neben der neurophysiologischen Pathophysiologie ebenfalls in Verbindung mit dem Krankheitsverlauf der CIPN ^{111,120}. Über verschiedene Mechanismen wirkt physische Aktivität antidepressiv und kann die Resilienz positiv beeinflussen ¹²¹, wodurch die psychosoziale Gesundheit positiv beeinflusst wird. Zudem kann bereits eine einzige Trainingseinheit die Selbstwirksamkeit, also das Vertrauen in die eigenen Fähigkeiten und darin, eine Situation selbstbestimmt beeinflussen zu können, steigern und damit zu einem allgemein höheren Aktivitätsniveau

führen ¹²². Zuletzt kann auch der Placebo Effekt, also das Vertrauen der Patienten, dass das Training etwas Positives bewirken kann, die CIPN und insbesondere das subjektive Wohlbefinden der Patienten beeinflussen ¹²³.

Da viele unterschiedliche Trainingsformen (Sensomotorik, Vibration, Ausdauer und Kraft) in Studien bereits einen positiven Einfluss bei Prävention und Therapie der CIPN gezeigt haben, ist weitere Forschungsarbeit notwendig, insbesondere um differenzierte und klinisch umsetzbare Aussagen darüber treffen zu können, welche Trainingsform und welches Trainingsprotokoll effektiv genutzt werden kann.

2.4. Klinische Ergebnisse

Die individuelle Lebensqualität der Patienten sowie die Inzidenz, Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention der CIPN, sind als wichtige Themen häufiger in den Fokus von Studien gerückt.

Die CIPN und die klinischen Ergebnisse der Patienten müssen jedoch auch im Gesamtkontext der onkologischen Grunderkrankung und der onkologischen Therapie betrachtet werden. Klassische Chemotherapeutika greifen nicht nur Tumorzellen, sondern auch körpereigene Zellen an und verursachen so bei 86 % der Patienten mindestens eine selbstwahrgenommene unerwünschte Arzneimittelwirkung ¹²⁴. Die Nebenwirkungen können über notwendige Dosisreduktionen der Chemotherapie zur Reduktion der Toxizität einen dosislimitierenden Faktor darstellen ¹²⁵. Therapieschemata und Dosierungen der Chemotherapeutika werden üblicherweise in klinischen Studien empirisch gefunden, wobei das bestmögliche Ansprechen der onkologischen Therapie hierbei der maximal tolerablen Toxizität gegenübersteht und so die maximal tolerable Dosis im Verlauf festgelegt wird ¹²⁶. Vor Beginn jeder Chemotherapie wird in einem Therapieprotokoll für jede vorgesehene Substanz die Dosis nach Körperfläche, Dosierungsart, Dosierungsintervall und die Anzahl der Zyklen festgelegt, wiederum abhängig von individuellen patientenbezogenen Faktoren, wie eingeschränkten Organfunktionen ¹²⁷. Der Anteil der tatsächlich verwendeten Dosisintensität (Dosis pro Einheit Körperoberfläche pro Einheit Zeit) von der im initialen Therapieschema festgelegten Dosisintensität wird als relative Dosisintensität bezeichnet ²⁴. Für viele Chemotherapeutika ist eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen ²⁴, für den gewünschten Therapieeffekt muss daher eine ausreichend hohe Dosis der Chemotherapeutika erreicht werden. Bei unerwünschten Ereignissen und nicht tolerablen Nebenwirkungen wird die relative Dosisintensität der Chemotherapie häufig reduziert, was allerdings den therapeutischen Erfolg und die klinischen Ergebnisse, wie zum Beispiel Rezidivneigung und Mortalität, negativ beeinflussen kann, wie für verschiedene Chemotherapeutika in klinischen Studien gezeigt wird

²⁵⁻²⁷.

Die neurotoxische Wirkung bestimmter Chemotherapeutika ist ein häufiger Grund für Dosisreduktionen und kann die klinischen Ergebnisse durch die verminderte relative Dosisintensität damit maßgeblich negativ beeinflussen^{22,23}. Es wird bereits beschrieben, dass die Anzahl der Probanden, die eine vorher definierte Schwellendosis einer Chemotherapie erreichen, mittels eines multimodalen Trainingsprogramms bestehend aus Kraft- Ausdauer- und Balancetraining signifikant gesteigert werden kann²⁸.

Für ein isoliertes Sensomotorik- oder Vibrationstraining liegen bislang noch keine Daten dahingehend vor, wie sich diese Interventionen aufgrund neurotoxischer Nebenwirkungen auf die Anzahl der Dosisreduktionen und damit einhergehend auf die klinischen Ergebnisse der Patienten auswirken.

2.5. Zielsetzung, Fragestellungen und Hypothesen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, in einer klinischen Studie zu untersuchen, ob mittels eines neuromodulatorischen Sensomotorik- oder Vibrationstrainings die Anzahl der notwendigen Dosisreduktionen der Chemotherapie aufgrund neurotoxischer Nebenwirkungen von Oxaliplatin oder Vincaalkaloiden gesenkt werden kann und ob sich dies weiterführend auf die klinischen Ergebnisse der Patienten auswirkt.

Hierzu sollen anhand einer randomisierten, kontrollierten, prospektiven Interventionsstudie die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Kann durch ein Sensomotorik- oder Vibrationstraining, das parallel zu einer Chemotherapie mit Oxaliplatin oder Vincaalkaloiden durchgeführt wird, die Anzahl ungeplanter Dosisreduktionen aufgrund einer CIPN gesenkt werden?
- Zeigen die Interventionen weiterführend einen Einfluss auf die klinischen Ergebnisse der Patienten in Form von rezidiv- und progressfreier Überlebenszeit, Mortalität und stationären Behandlungstagen?

Auf Basis dieser Fragestellungen werden folgende Hypothesen aufgestellt:

- **Primäre Hypothese:**
Die Anzahl der Dosisreduktionen von Oxaliplatin oder Vincaalkaloiden aufgrund neurotoxischer Nebenwirkungen bei Patienten, die begleitend zu der Chemotherapie ein Sensomotorik- oder Vibrationstraining durchführen ist verglichen mit einer Kontrollgruppe geringer.
- **Sekundäre Hypothese:**
Patienten, die begleitend zu einer Chemotherapie mit Oxaliplatin oder Vincaalkaloiden ein Sensomotorik- oder Vibrationstraining durchführen, weisen verglichen mit einer Kontrollgruppe bessere klinische Ergebnisse auf, gemessen an rezidiv- und progressfreier Überlebenszeit, Mortalität sowie der Anzahl stationärer Behandlungstage.

3. Material und Methoden

3.1. Allgemein

Die Daten der vorliegenden Dissertation wurden im Rahmen der Studie: „Der präventive Effekt von Sensomotorik- und Vibrationstraining auf Oxaliplatin- und Vincaalkaloid-induzierte Polyneuropathie - STOP“ erhoben, deren Ergebnisse nach derzeitigem Kenntnisstand noch nicht publiziert worden sind. Die primäre Fragestellung der STOP-Studie besteht darin, ob die Inzidenz einer Polyneuropathie unter einer Therapie mit den neurotoxischen Substanzen Oxaliplatin oder Vincaalkaloiden mittels Sensomotorik- oder Vibrationstraining gesenkt werden kann ¹²⁸. Bei der STOP-Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie. Zur ausführlichen Methodik der STOP-Studie wird auf das Studienprotokoll verwiesen ¹²⁸, da in der vorliegenden Dissertation nur die für die vorliegende Arbeit relevante Methodik ausführlicher erläutert wird. Die Studie wurde im Deutschen Register klinischer Studien registriert. Die Studiennummer lautet: DRKS00006088. Der Studienplan wurde den zuständigen Ethikkommissionen vorgelegt und von diesen bewilligt. Alle Untersuchungen erfolgten nach Einwilligung der Probanden gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975.

3.2. Probandenkollektiv und Rekrutierung

Das Probandenkollektiv umfasste 158 Patienten mit einer neu diagnostizierten Erkrankung aus dem hämatologisch-onkologischen Formenkreis, bei denen eine Erstlinientherapie mit einer der vorab im Studiendesign festgelegten neurotoxischen Substanzen (Oxaliplatin oder Vincaalkaloide) durchgeführt wurde.

Die Patientenrekrutierung erfolgte von 05/2014 bis 02/2020 aus dem üblichen hämatologisch-onkologischen Patientenstamm von vier verschiedenen medizinischen Einrichtungen: Dem Universitätsklinikum Köln, dem MV-Zentrum für Onkologie und Hämatologie am Sachsenring in Köln, dem St.-Antonius-Hospital Eschweiler und der Praxis internistischer Onkologie und Hämatologie (PIOH) in Frechen. Das jeweilige behandelnde medizinische Zentrum informierte die Forschungsgruppe über potentiell für die Studie in Frage kommende Patienten. Anschließend wurde der Patient mittels eines standardisierten Informations- und Aufklärungsbogens von einem Mitarbeiter der Forschungsgruppe im persönlichen Gespräch umfassend über die Studie aufgeklärt (Anhang 1). Die Teilnahme war freiwillig und wurde mittels schriftlicher Einverständniserklärung bestätigt, konnte aber jederzeit widerrufen werden (Anhang 2). Zu erwartende relevante Risiken für die Patienten bestanden nicht.

Für die Studie geeignete Patienten wurden randomisiert und einer von drei Gruppen zugewiesen (Anhang 3). Die Randomisierung erfolgte durch eine verblindete Person mithilfe der computergestützten Software „RITA“ im Verhältnis: Intervention 1: Intervention 2: Kontrolle = 1:1:1 mit modifizierten Minimierungsverfahren ¹²⁹. Eine Stratifikation erfolgte entlang der

Parameter: Medizinische Einrichtung sowie hämatologisch-onkologische Therapie (Oxaliplatin oder Vincaalkaloid). Eine Interventionsgruppe nahm zusätzlich zum Treatment as usual an einem sensomotorischen Training teil, eine zweite Interventionsgruppe absolvierte zusätzlich zum Treatment as usual ein Vibrationstraining und die dritte Gruppe stellte die Kontrollgruppe dar, erhielt also neben dem Treatment as usual keine weitere Intervention. Auf das Treatment as usual nahm die Forschungsgruppe keinen Einfluss. Die Patienten wurden in den beteiligten medizinischen Zentren nach den dort üblichen klinischen Standards behandelt. Dies schloss auch eine eventuelle Begleitmedikation ein. Bei Vorliegen einer Polyneuropathie durften die im klinischen Alltag teils verwendeten Medikamente zur Behandlung neuropathischer Schmerzen (zum Beispiel Gabapentin) sowie physikalische Therapiemaßnahmen nach Ermessen der behandelnden Ärzte eingesetzt werden. Hingegen war eine Therapie neuropathischer Beschwerden mittels über das Studienprotokoll hinausgehendem Sensomotorik- oder Vibrationstraining nicht vorgesehen.

3.2.1. Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Studie waren ein Mindestalter von 18 Jahren sowie eine neudiagnostizierte hämatologisch-onkologische Erkrankung (gemäß klinisch üblicher ICD-10-Klassifizierung), aufgrund derer eine Behandlung mit einer Erstlinien-Chemotherapie mit Oxaliplatin oder einer Substanz aus der Gruppe der Vincaalkaloide (Vincristin, Vinblastin, Vindesin, Vinflunin, Vinorelbin) geplant wurde.

Ausschlusskriterien waren eine bereits bestehende Neuropathie, zuvor erfolgte Therapien mit den eingeschlossenen neurotoxischen Substanzen, Kontraindikationen für das Vibrationstraining (Knochenmetastasen, akute Thrombosen, Frakturen der unteren Extremitäten in den letzten zwei Jahren, Fußulzera sowie osteosynthetisches Material im Körper) und schwerwiegende kardiologische Vorerkrankungen (Zustand nach Myokardinfarkt, Angina Pectoris Beschwerden oder eine ausgeprägt symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA III - IV) in den letzten 6 Monaten). Weitere Ausschlusskriterien waren bevorstehende geplante Operationen, ein unkontrolliertes zerebrales Krampfleiden, Metastasen im zentralen Nervensystem sowie die Ablehnung der Studie. Zum Ausschluss einer vorbestehenden Neuropathie erfolgte bei klinischem Verdacht eine elektrophysiologische Messung. Als elektrophysiologische Parameter zum Vorliegen einer Neuropathie wurden definiert: Eine CMAP (compound muscle action amplitude; Muskelsummenaktionspotential) Amplitude < 5 mV, eine SNAP (sensory nerve action potentials; sensible Nervenaktionspotential) Amplitude < 5 µV und eine Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus Tibialis oder des Nervus Suralis < 40 m/s. Zuletzt mussten nach Einschätzung des Prüfarztes die physischen Voraussetzungen zur allgemeinen sportlichen Betätigung sowie die mentalen Voraussetzungen zur rechtskräftigen Unterschrift der Einverständniserklärung vorliegen (Tabelle 1).

Tabelle 1. Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien der STOP-Studie.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1. Mindestalter von 18 Jahren	1. Bereits bestehende Neuropathie
2. Neudiagnostizierte hämatologisch-onkologische Erkrankung	2. Bereits erfolgte Therapie mit den eingeschlossenen neurotoxischen Substanzen
3. Therapie mit Oxaliplatin oder Vincaalkaloiden	3. Kontraindikation Vibrationstraining
4. Einwilligungsfähigkeit zur Studie	4. Kontraindikation physisches Training
5. Physische Voraussetzungen zum Training	5. Schwere kardiologische Vorerkrankungen
	6. Bevorstehende geplante Operation
	7. Unkontrolliertes zerebrales Krampfleiden, ZNS-Metastasen
	8. Ablehnung der Studie

3.3. Entitäten

Aus der Auswahl der neurotoxischen Chemotherapeutika Oxaliplatin und Vincaalkaloide und aus der Zusammenarbeit mit den vorab festgelegten medizinischen Zentren ergab sich, dass überwiegend Probanden mit einem kolorektalen Karzinom oder mit einem Lymphom als onkologische Diagnosen eingeschlossen wurden.

Nach den klinisch üblichen Standards der beteiligten Zentren wurden in Anlehnung an die Ann-Arbor-Klassifikation ¹³⁰ für die Lymphome vier Stadien unterschieden, um den Schweregrad der Erkrankung einzuschätzen. Die Angaben wurden dem ärztlichen Bericht entnommen. Zusatzbezeichnungen wurden vernachlässigt.

Die kolorektalen Karzinome wurden in Anlehnung an die klinisch gebräuliche UICC (Union for International Cancer Control) Klassifikation ¹³¹ eingeteilt, die Angaben wurden dem ärztlichen Bericht entnommen

3.4. Messung der Interventionen

Die Ergebnisse der nachfolgend beschriebenen Messungen waren Bestandteil der STOP-Studie. Da in der vorliegenden Dissertation kein Bezug zu den Messergebnissen genommen wird, wird im Folgenden aufgrund des vorliegenden Bezugs zu den Probanden lediglich ein kurzer Überblick über die verschiedenen Messzeitpunkte und den Ablauf der Messungen vermittelt.

3.4.1. Messzeitpunkte

In regelmäßigen Abständen wurden nach einem festgelegten Schema und mittels standardisierter Messungen Daten erhoben. Die erste Messung (T0) fand vor Beginn der Chemotherapie statt. Drei Monate später folgte die zweite Messung (T1). Eine weitere Messung erfolgte nach Abschluss der Chemotherapie (Tp). War die Chemotherapie innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn bereits abgeschlossen, wurde die Tp Messung als T1 Messung definiert, ein Messtermin entfiel damit. Für alle Patienten fand drei Monate nach Beendigung der Chemotherapie eine follow up Messung statt (T2). Die Patienten wurden zudem geschult, selbständig auf klinische Zeichen der Entwicklung einer Polyneuropathie zu achten und wurden gezielt nach diesen Zeichen befragt. Alle sechs Wochen wurde eine klinisch neurologische Testbatterie zur Detektion einer CIPN durchgeführt. Ergaben sich während des gesamten Zeitraums klinische Hinweise auf das Vorliegen einer Polyneuropathie, wurde ein zusätzlicher Messtermin (Ti) angesetzt.

3.4.2. Ablauf der Messtermine

Alle Messtermine folgten einem einheitlichen Schema. Die Messungen fanden in der Regel im St. Marien-Hospital in Köln statt und nahmen durchschnittlich 60 Minuten in Anspruch. An den Messungen beteiligte Mitarbeiter wurden zuvor fachlich geschult. Die Messtermine setzten sich zusammen aus Fragebögen, einer klinisch-neurologischen Untersuchung, einer elektrophysiologischen Untersuchung und einer Gleichgewichtsmessung. Die Messungen wurden von vorab geschulten Mitarbeitern durchgeführt.

- Fragebögen:

Die Probanden wurden gebeten, zum Zeitpunkt T0 einen Aufnahmebogen auszufüllen (Anhang 4). Zusätzlich sowie an jedem anderen Messtermin füllten die Probanden Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus: Den FACT-GOG-Ntx-Fragebogen, den EORTC-QLQ-CIPN20-Fragebogen, den EORTC-QLQ-C30-Fragebogen, den Pain-DETECT-Fragebogen sowie den FFKA (Freiburger Fragebogen für körperliche Aktivität). Nach Abschluss der Chemotherapie (T1 oder Tp) wurden die Probanden gebeten, einen Fragebogen zum Verlauf der Chemotherapie auszufüllen (Anhang 5).

- Neurologische Testbatterie:

Es wurde ein orientierender neurologischer Untersuchungsstatus nach allgemein üblichen Grundlagen der klinisch neurologischen Untersuchung erhoben (Anhang 6).

- Elektrophysiologische Untersuchung:

Eine neurophysiologische Untersuchung motorischer und sensorischer Nerven wurde durchgeführt. An zwei Punkten (Knöchel, popliteal) wurden muskuläre

Summenaktionspotentiale, distal motorische Latenz, Nervenleitgeschwindigkeit und F-Wellen des Nervus Tibialis gemessen. Am Malleolus Lateralis wurden sensorische Nervenaktionspotentiale des Nervus Suralis bestimmt.

- Gleichgewichtsmessung:

Mittels einer Druckmessplatte der Firma „Novotec“ (Leonardo Mechanograph, Typ Nummer: 8N600550) wurden der kumulative Gesamtschwankweg sowie die Druckverteilung der Füße der Patienten aufgezeichnet, verschiedene Positionen wurden anhand eines definierten Protokolls eingenommen (Anhang 7).

3.5. Interventionen

Das Training der beiden Interventionsgruppen erfolgte in auf die Bedürfnisse onkologischer Patienten zugeschnittenen Räumlichkeiten unter Beaufsichtigung qualifizierter und geschulter Mitarbeiter der deutschen Sporthochschule in Köln. Das Training erfolgte zweimal wöchentlich in einer der beteiligten medizinischen Einrichtungen oder in der deutschen Sporthochschule Köln nach einem standardisierten Schema mit Beginn unmittelbar nach der Randomisierung. Neu auftretende oder sich verschlimmernde Beschwerden während einer Intervention führten zu einem Studienabbruch. Bei akuten Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes, wie Infekten, Schwindel und Blutungen, wurde das Training pausiert. Die Patienten trainierten während der gesamten Dauer der Chemotherapie. Die Gesamtdauer der Trainingsteilnahme betrug abhängig von der Dauer der Chemotherapie in der Regel drei bis sechs Monate. Eine Trainingseinheit nahm durchschnittlich 15 bis 30 Minuten in Anspruch. Im Folgenden werden die Trainingsprotokolle beschrieben:

- Vibrationstraining:

Verwendet wurde eine speziell für die medizinische Therapie entwickelte Vibrationsplatte der Firma „Novotec“ (Galileo Med M, Typ Nummer: 8N050461). Die Frequenzbreite betrug 18 Hz bis 30 Hz bei einer Amplitude von 2-4 mm. Die Patienten wurden gebeten, sich barfuß und je nach Möglichkeit unter Belastung der Vorfüße (Gewichtsverteilung vorne/ hinten mindestens 80/ 20) auf die Platte zu stellen. Ein Trainingssatz inkludierte 30-60 Sekunden Vibrationsdauer. Das gesamte Training bestand aus vier Übungen mit jeweils vier Sätzen. Zwischen den Sätzen war eine Pause von 60 Sekunden vorgesehen. Zwischen den Übungen wurde eine Pause von 1-5 Minuten eingehalten. Die Schwierigkeit der Übungen wurde nach Möglichkeit progressiv gesteigert.

Im Anhang werden die unterschiedlichen Übungen beziehungsweise die Positionen, die auf der Vibrationsplatte eingenommen wurden, aufgelistet (Anhang 8).

- Sensomotoriktraining:

Die Patienten absolvierten pro Trainingseinheit vier Übungen mit jeweils drei Sätzen und einer Belastungsdauer von 20 Sekunden pro Satz. Zwischen den Sätzen war eine Pause von 40 Sekunden vorgesehen, zwischen den Übungen eine Pause von drei Minuten. Die Patienten wurden gebeten, die Übungen barfuß oder auf ihren Socken in einer 30 Grad Flexionsstellung der Kniegelenke durchzuführen. Unter Berücksichtigung der physischen Voraussetzungen der Patienten wurde die Schwierigkeit zwischen den Übungen sowie im gesamten Trainingsverlauf progressiv gesteigert.

Ein an den individuellen körperlichen Zustand des Probanden angepasster Trainingsplan konnte nach dem Erlernen der Grundlagen aus den im Anhang aufgeführten Übungen erstellt und progressiv gesteigert werden (Anhang 9). Die Intensität konnte zusätzlich durch die Varianz des Untergrundes gesteigert werden (Anhang 10).

3.6. Datenerfassung und Statistik

Die Datenerfassung der STOP-Studie erfolgte mittels der Software REDCap Version 9.0 unter Supervision eines externen Datenmanagers. Es war ursprünglich vorgesehen, die Daten bezüglich der Chemotherapie der Probanden mittels eines Fragebogens (siehe Anhang 5) abzufragen und auszuwerten. Im Verlauf kristallisierte sich jedoch heraus, dass die Probanden häufig über keine genauen Informationen bezüglich der Chemotherapie verfügten und noch kein Arztbrief vorlag. Häufig gab es Unsicherheiten seitens der Probanden, ob und aus welchen Gründen die Dosis der Chemotherapie reduziert wurde. Daher wurden nach Sammlung aller klinischen Daten abschließend die elektronischen Patientenakten aller 158 Probanden gesichtet, um die relevanten Daten zum Verlauf der Chemotherapie zu erheben. Es wurden nur Dosisreduktionen der Chemotherapeutika erfasst, bei denen neuropathische Beschwerden ursächlich für die Dosisreduktion waren. Dosisreduktionen aus anderen Gründen wurden für die Fragestellung dieser Dissertation nicht berücksichtigt.

Gleichzeitig wurden die Patientenakten auch hinsichtlich der weiteren klinischen Ergebnisse der Probanden überprüft. Daten zu einem Rezidiv oder einem Progress, dem Tod der Patienten und der Anzahl der stationären Behandlungstage von Beginn der Chemotherapie bis zum Messzeitpunkt T2 wurden dokumentiert. In einigen Fällen waren die benötigten Daten in der elektronischen Patientenakte nicht aufzufinden. In diesen Fällen wurde die Patientenakte in Papierform im Archiv gesichtet. Bei unklaren Dokumentationen oder nicht auffindbaren ärztlichen Berichten wurden die Daten als „nicht bekannt“ vermerkt.

Die Akteneinsicht erfolgte zu folgenden Zeitpunkten:

- Hospital Eschweiler: 26.12.2020, 27.12.2020
- MV-Zentrum Sachsenring: 15.12.2020, 16.12.2020
- Universitätsklinikum Köln: 16.06.2020, 24.08.2020, 25.08.2020, 21.09.2020
- PIOH Frechen: Keine Akteneinsicht möglich

Die Daten wurden mit IBM SPSS 29 analysiert. Es wurden deskriptive Statistiken berechnet (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, absolute sowie relative Häufigkeiten) und Abbildungen sowie Tabellen erstellt. Die Verteilungstreue der Daten wurde mit Shapiro-Wilk-Tests überprüft. Nichtparametrische Daten wurden anschließend mit Kruskal-Wallis-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests auf Gruppenunterschiede geprüft. Der Datensatz der stationären Behandlungstage wurde zusätzlich nach Transformation in eine Normalverteilung mittels Logtransformation mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse auf Gruppenunterschiede getestet. Bei kategorialen Variablen wurden Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Überlebenszeiten sowie ereignisfreie Überlebenszeiten wurden mit Kaplan-Meier Kurven dargestellt und mittels Log-Rank-Tests verglichen. Zur Darstellung der Säulendiagramme mit Fehlerbalken wurden 95 %-Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson berechnet, die Säulendiagramme wurden anschließend mit Microsoft Excel 16.99 erstellt. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha=0,05$ festgelegt. Als Analyseform wurde die Intention-to-treat Analyse gewählt. Nicht bekannte Daten wurden von den statistischen Tests ausgeschlossen.

4. Ergebnisse

4.1. Synopsis

N=1605 Probanden wurden der Forschungsgruppe der STOP-Studie von den beteiligten medizinischen Zentren vorgeschlagen. N=158 Probanden wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert. N=55 Probanden wurden der Sensomotorikgruppe zugewiesen, n=50 Probanden der Kontrollgruppe und n=53 Probanden der Vibrationsgruppe. In der Sensomotorikgruppe haben n=13 Probanden die zugewiesene Intervention nicht erhalten, in der Vibrationsgruppe n=16 Probanden. N=18 Probanden zeigten eine Trainingsteilnahme <75 % davon n=8 Probanden in der Sensomotorikgruppe und n=10 Probanden in der Vibrationsgruppe. N=10 Probanden wurden als lost to follow up gewertet und n=48 Probanden als drop out (Abbildung 2).

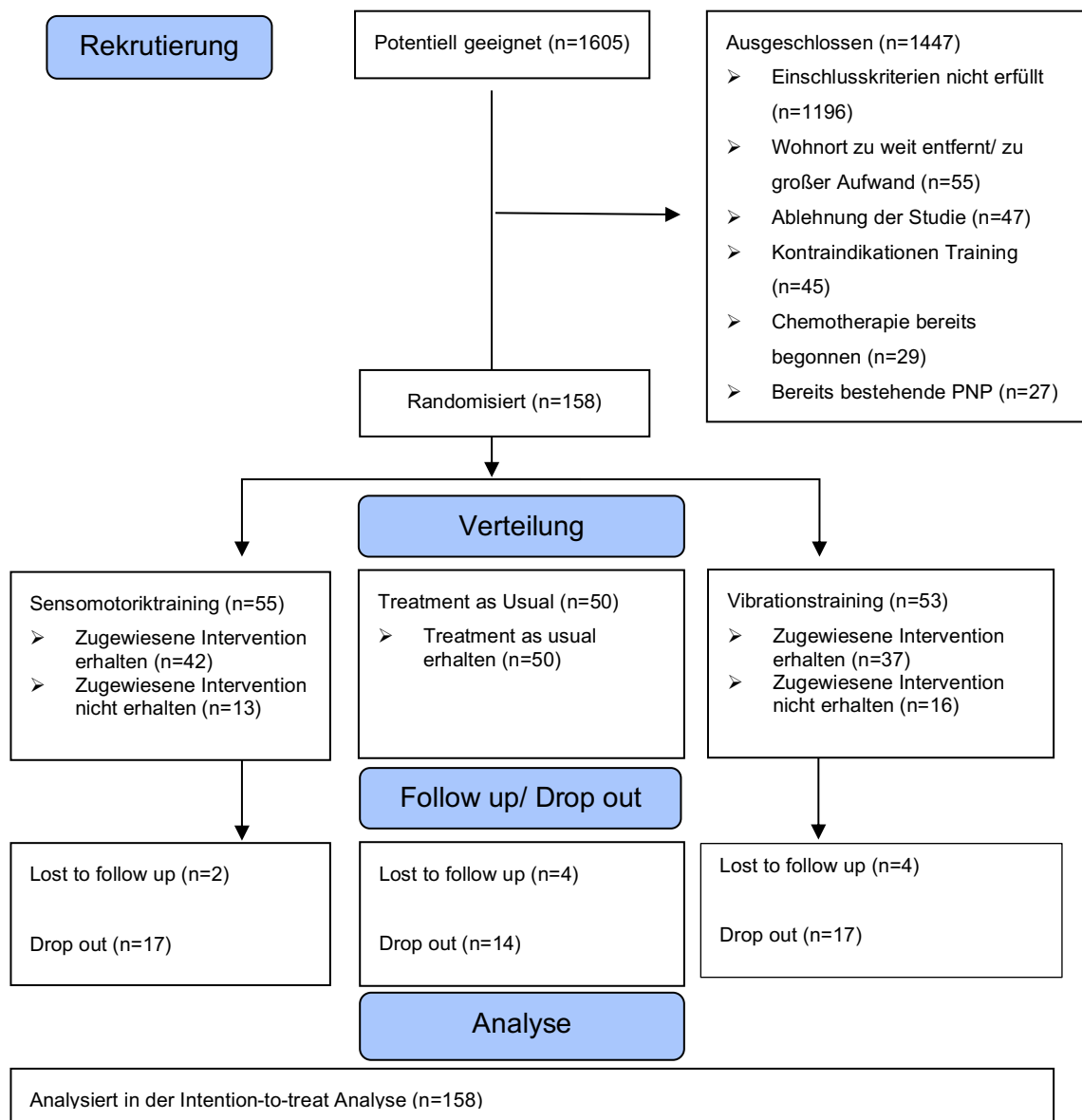


Abbildung 2. Absolute Probandenzahlen für Rekrutierung, Randomisierung und lost to follow up/ drop out. Darstellung mittels Flussdiagramm.

4.2. Beschreibung der Studienpopulation

Aufgrund der computergestützten Randomisierung mit modifizierten stochastischen Minimierungsverfahren¹²⁹ sind in der deskriptiven Statistik zwischen den Randomisierungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zu erwarten.

Das mittlere Alter der Probanden bei Studienbeginn betrug 49,1 Jahre (Median 50,5 Jahre). Der jüngste Proband war 18 Jahre alt, der älteste Proband war 82 Jahre alt. Das mittlere Alter in den Randomisierungsgruppen betrug 51,2 Jahre in der Kontrollgruppe (Median 51 Jahre), 46,5 Jahre in der Sensomotorikgruppe (Median 49 Jahre) und 49,7 Jahre in der Vibrationsgruppe (Median 51 Jahre) (Abbildung 3). Ein Shapiro-Wilk-Test zeigt keine Normalverteilung des Alters. Die Gruppen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test auf signifikante Unterschiede in der Altersstruktur überprüft. Es zeigen sich wie erwartet keine signifikanten Unterschiede des Alters zwischen den Randomisierungsgruppen ($p=0,382$). Probanden der Oxaliplatingruppe waren allerdings im Median deutlich älter als die Probanden der Vincaalkaloidgruppe (61,5 Jahre versus 38 Jahre), ein Mann-Whitney-U-Test ergibt signifikante Unterschiede mit $p=0,001$.

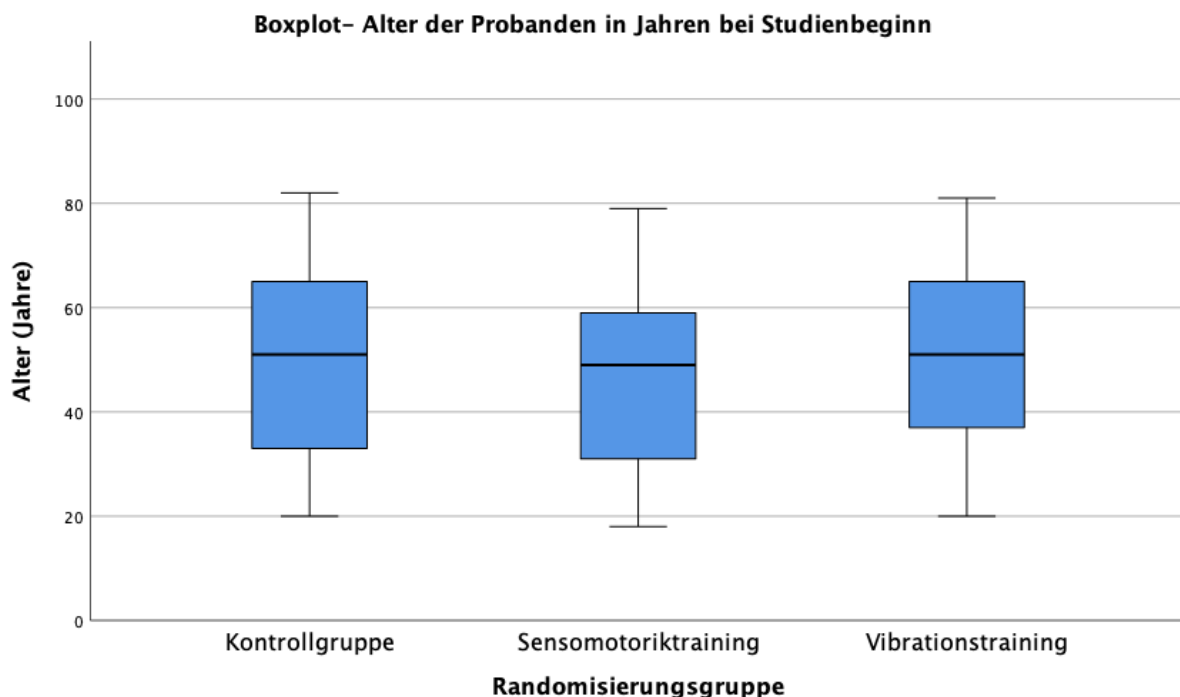


Abbildung 3. Darstellung der Altersstruktur der Probanden in Jahren bei Studienbeginn mittels Boxplots ($p=0,382$).

Es wurden 93 männliche Probanden (58,9 %) und 65 weibliche Probanden (41,1 %) in die Studie eingeschlossen (Tabelle 2). Ein Chi-Quadrat-Test ergibt keine signifikanten Unterschiede der Geschlechterverteilung zwischen den Randomisierungsgruppen ($p=0,423$).

Tabelle 2. Geschlechterverteilung in den Randomisierungsgruppen (p=0,432). Prozentwerte zeilenweise.

		Geschlecht	
		Weiblich	Männlich
Kontrollgruppe	absolut (n)	22	28
	relativ (%)	44.0 %	56.0 %
Sensomotoriktraining	absolut (n)	25	30
	relativ (%)	45.5 %	54.5 %
Vibrationstraining	absolut (n)	18	35
	relativ (%)	34.0 %	66.0 %

Die meisten Probanden waren verheiratet (36,7 %), zum Zeitpunkt der Befragung nicht berufstätig (40,5 %) und hatten einen Universitätsabschluss (13,9 %) (Tabellen 3-5).

Tabelle 3. Familienstand der Probanden. Prozentwerte spaltenweise.

Familienstand	absolut (n)	relativ (%)
Nicht bekannt	28	17.7 %
Ledig	56	35.4 %
Verheiratet	60	38.0 %
Geschieden oder verwitwet	14	8.9 %

Tabelle 4. Anzahl der aktuell berufstätigen Probanden. Prozentwerte spaltenweise.

Aktuell berufstätig	absolut (n)	relativ (%)
Nicht bekannt	31	19.6 %
Nein	64	40.5 %
Ja	63	39.9 %

Tabelle 5. Höchster erreichter akademischer Abschluss. Prozentwerte spaltenweise.

Höchster erreichter akademischer Abschluss	absolut (n)	relativ (%)
Nicht bekannt	35	22.2 %
Kein Abschluss	3	1.9 %
Hauptschulabschluss	17	10.8 %
Realschulabschluss (Mittlere Reife)	14	8.9 %
Fachhochschulreife	9	5.7 %
Hochschulreife	16	10.1 %
Ausbildung	16	10.1 %
Bachelor an einer (Fach-) Hochschule	7	4.4 %
Fachhochschulabschluss	11	7.0 %
Universitätsabschluss	22	13.9 %
Promotion	5	3.2 %
Anderer Abschluss	3	1.9 %

Die meisten Probanden wurden im Universitätsklinikum Köln rekrutiert (56,3 %), gefolgt von dem MV-Zentrum am Sachsenring (22,2 %), dem St.-Antonius-Hospital Eschweiler (19 %) und der PIOH Frechen (2,5 %) (Tabelle 6).

Tabelle 6. Darstellung der Anzahl rekrutierter Probanden aus den medizinischen Versorgungszentren. Prozentwerte spaltenweise.

Zentrum	absolut (n)	relativ (%)
Universitätsklinikum Köln	89	56.3 %
MV-Zentrum am Sachsenring	35	22.2 %
Hospital Eschweiler	30	19.0 %
PIOH Frechen	4	2.5 %

Für 58,2 % (n=92) der Probanden war eine Chemotherapie mit einer neurotoxischen Substanz aus der Gruppe der Vincaalkaloide vorgesehen. Das geplante Schema von 41,8 % (n=66) der Probanden enthielt Oxaliplatin. Das Verteilungsmuster der neurotoxischen Substanzen in den Randomisierungsgruppen zeigte sich ausgeglichen, ein Kruskal-Wallis-Test ergibt mit $p=0,941$ keine signifikanten Unterschiede der Verteilung der Substanzen in den Gruppen (Tabelle 7).

Tabelle 7. Verteilung der neurotoxischen Substanzen in den Randomisierungsgruppen ($p=0,941$). Prozentwerte zeilenweise.

		Neurotoxische Substanz	
		Oxaliplatin	Vincaalkaloide
Kontrollgruppe	absolut (n)	20	30
	relativ (%)	40.0 %	60.0 %
Sensomotoriktraining	absolut (n)	23	32
	relativ (%)	41.8 %	58.2 %
Vibrationstraining	absolut (n)	23	30
	relativ (%)	43.4 %	56.6 %
Gesamt	absolut (n)	66	92
	relativ (%)	41.8 %	58.2 %

58,2 % (n=92) der Probanden wurden mit einem neu diagnostizierten Lymphom in die Studie eingeschlossen. Ein kolorektales Karzinom lag bei 36,7 % (n=58) der Probanden vor. 5,1 % (n=8) der Probanden wurden mit einer anderen onkologischen Erkrankung in die Studie aufgenommen (Tabelle 8).

Tabelle 8. Anzahl und Häufigkeiten der Aufnahme Diagnosen in der Studie. Prozentwerte zeilenweise.

		Diagnose		
		Kolorektales		
		Lymphom	Karzinom	Andere
Kontrollgruppe	absolut (n)	30	19	1
	relativ (%)	60.0 %	38.0 %	2.0 %
Sensomotoriktraining	absolut (n)	32	19	4
	relativ (%)	58.2 %	34.5 %	7.3 %
Vibrationstraining	absolut (n)	30	20	3
	relativ (%)	56.6 %	37.7 %	5.7 %
Gesamt	absolut (n)	92	58	8
	relativ (%)	58.2 %	36.7 %	5.1 %

Die meisten Lymphome (29,5 %, n=23) wurden dem Ann-Arbor-Stadium II zugeordnet, die wenigsten Lymphome dem Stadium I (19,2 %, n=15) (Tabelle 9). Ein Kruskal-Wallis-Test ergibt mit $p=0,108$ keine signifikanten Unterschiede der Tumorstadien zwischen den Gruppen.

Tabelle 9. Verteilung der initialen Ann-Arbor-Stadien ($p=0,108$). Prozentwerte zeilenweise.

		Ann-Arbor-Stadium			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV:
Kontrollgruppe	absolut (n)	3	8	6	7
	relativ (%)	12.5 %	33.3 %	25.0 %	29.2 %
Sensomotoriktraining	absolut (n)	5	5	8	10
	relativ (%)	17.9 %	17.9 %	28.6 %	35.7 %
Vibrationstraining	absolut (n)	7	10	5	4
	relativ (%)	26.9 %	38.5 %	19.2 %	15.4 %
Gesamt	absolut (n)	15	23	19	21
	relativ (%)	19.2 %	29.5 %	24.4 %	26.9 %

Am häufigsten wurde für die kolorektalen Karzinome das initiale UICC Stadium III (62,8 %, n=27) erhoben, am seltensten das Stadium I (2,3 %, n=1) (Tabelle 10). Mittels eines Kruskal-Wallis-Tests wurden die drei Randomisierungsgruppen auf Unterschiede überprüft. Der Test ergibt mit $p=0,269$ keine statistisch signifikanten Unterschiede der Tumorstadien zwischen den Gruppen.

Tabelle 10. Verteilung der initialen UICC Stadien (p=0,269). Prozentwerte zeilenweise.

		UICC Stadium			
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Kontrollgruppe	absolut (n)	0	2	5	7
	relativ (%)	0.0 %	14.3 %	35.7 %	50.0 %
Sensomotoriktraining	absolut (n)	1	0	12	2
	relativ (%)	6.7 %	0.0 %	80.0 %	13.3 %
Vibrationstraining	absolut (n)	0	0	10	4
	relativ (%)	0.0 %	0.0 %	71.4 %	28.6 %
Gesamt	absolut (n)	1	2	27	13
	relativ (%)	2.3 %	4.7 %	62.8 %	30.2 %

4.3. Dosisreduktionen

Die im Therapieschema vorgesehene Dosis der neurotoxischen Substanz wurde aufgrund neuropathischer Symptome bei 34,2 % der Probanden (39,1 % der bekannten Fälle) reduziert. Bei 53,2 % (60,9 % der bekannten Fälle) wurde die Dosis nicht reduziert. In der Sensomotorikgruppe wurde die Dosis der neurotoxischen Substanz bei 21,8 % der Probanden (25,0 % der bekannten Fälle) reduziert, in den anderen beiden Randomisierungsgruppen hingegen häufiger (Kontrollgruppe: 42,0 %; 47,7 % der bekannten Fälle, Vibrationsgruppe: 39,6 %; 45,7 % der bekannten Fälle) (Tabelle 11, Abbildung 4). Ein Chi-Quadrat-Test zeigt signifikante Unterschiede bei der Anzahl der Dosisreduktionen in den Randomisierungsgruppen (p=0,045). In Chi-Quadrat-Tests jeweils zweier Gruppen gegeneinander zeigt sich, dass in der Sensomotorikgruppe die Dosis signifikant seltener reduziert wurde als in der Kontrollgruppe (p=0,023) und in der Vibrationsgruppe (p=0,036); Vibrations- und Kontrollgruppe zeigen keine signifikanten Unterschiede zueinander (p=0,844).

Tabelle 11. Anzahl an Dosisreduktionen der neurotoxischen Substanzen (p=0,045). Sensomotorikgruppe:Kontrollgruppe p=0,023. Sensomotorikgruppe:Vibrationsgruppe p=0,036. Vibrationsgruppe:Kontrollgruppe p=0,844). Prozentwerte zeilenweise.

		Dosisreduktion der neurotoxischen Substanz		
		Nicht bekannt	Nein	Ja
Kontrollgruppe	absolut (n)	6	23	21
	relativ (%)	12.0 %	46.0 %	42.0 %
Sensomotoriktraining	absolut (n)	7	36	12
	relativ (%)	12.7 %	65.5 %	21.8 %
Vibrationstraining	absolut (n)	7	25	21
	relativ (%)	13.2 %	47.2 %	39.6 %
Gesamt	absolut (n)	20	84	54
	relativ (%)	12.7 %	53.2 %	34.2 %

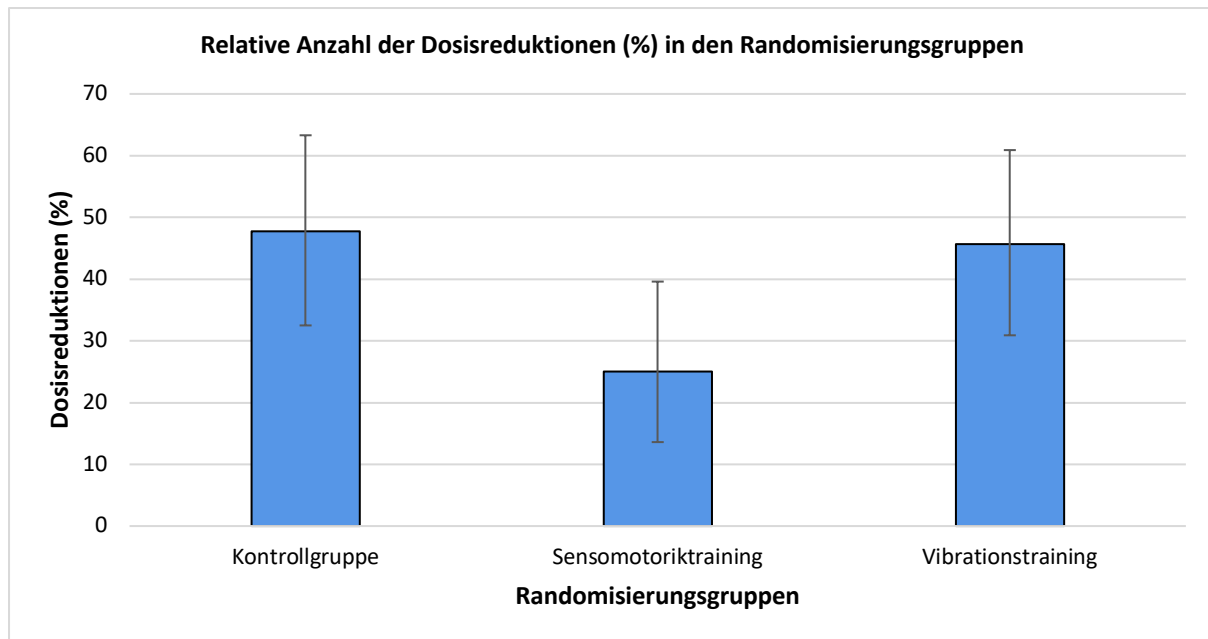


Abbildung 4. Relative Anzahl der bekannten Fälle (%) in den einzelnen Randomisierungsgruppen, in denen die Dosis reduziert wurde ($p=0,045$). Fehlerbalken: 95 %-Konfidenzintervalle: Kontrollgruppe [32,5 %; 63,3 %], Sensomotorikgruppe [13,6 %; 39,6 %], Vibrationsgruppe [30,9 %; 60,9 %].

Die erstmalige Dosisreduktion fand in den Interventionsgruppen später statt. Im Median wurde die Dosis in der Kontrollgruppe nach 5,0 Zyklen reduziert, in der Sensomotorikgruppe nach 5,5 Zyklen und in der Vibrationsgruppe nach 6,0 Zyklen (Abbildung 5).

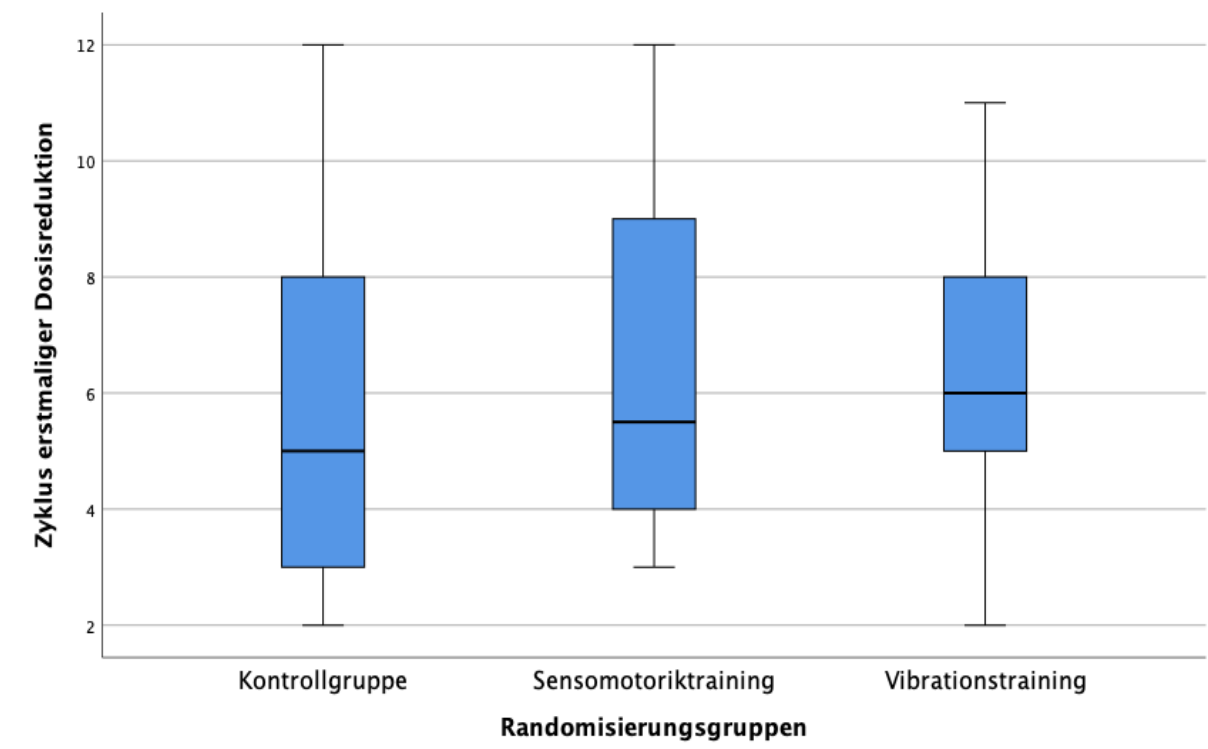


Abbildung 5. Boxplots zur Darstellung der Zyklen (n), in denen die Dosis der neurotoxischen Substanz in den einzelnen Randomisierungsgruppen erstmalig reduziert wurde ($p=0,697$).

Ein Kruskal-Wallis-Test ergibt keine signifikanten Unterschiede der Zeitpunkte der erstmaligen Dosisreduktion zwischen den Randomisierungsgruppen ($p=0,697$).

Der durchschnittliche Wert über die gesamte Dauer der Therapiezyklen, auf den die Dosis der neurotoxischen Substanz in einem einzelnen Therapiezyklus maximal reduziert wurde, betrug 26,96 % der initial geplanten Dosis Einheit. Ein Wert von 0 bedeutet eine Dosisreduktion um 100 %. In der Kontrollgruppe wurden drastischere Dosisreduktionen vermerkt (auf durchschnittlich maximal 18,06 % von 100 %) als in der Sensomotorikgruppe (durchschnittlich maximale Dosisreduktion auf 21,88 %) und der Vibrationsgruppe (durchschnittlich maximale Dosisreduktion auf 37,50 %) (Tabelle 12). Ein Kruskal-Wallis-Test ergibt keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,172$).

Tabelle 12. Maximaler Prozentwert, auf den die Dosis der neurotoxischen Substanz über die gesamte Therapiedauer in einem Zyklus maximal reduziert wurde ($p=0,172$).

Randomisierungsgruppe		Prozentwert der maximalen Dosisreduktion (n)
Kontrollgruppe	Mittelwert	18.06
	Minimum	0.0
	Maximum	75.0
Sensomotoriktraining	Mittelwert	21.88
	Minimum	0.0
	Maximum	87.5
Vibrationstraining	Mittelwert	37.50
	Minimum	0.0
	Maximum	87.5

4.3.1. Probandenbezogene Faktoren

Das mediane Alter lag bei den Probanden, die eine Dosisreduktion erfahren haben, höher als bei den Probanden, bei denen die Dosis nicht reduziert wurde (53,5 Jahre versus 44,5 Jahre) (Abbildung 6). Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um den Unterschied auf Signifikanz zu überprüfen. Der Test ergibt signifikante Unterschiede des Alters zwischen den Probanden ohne eine Dosisreduktion und den Probanden mit einer Dosisreduktion ($p=0,043$).

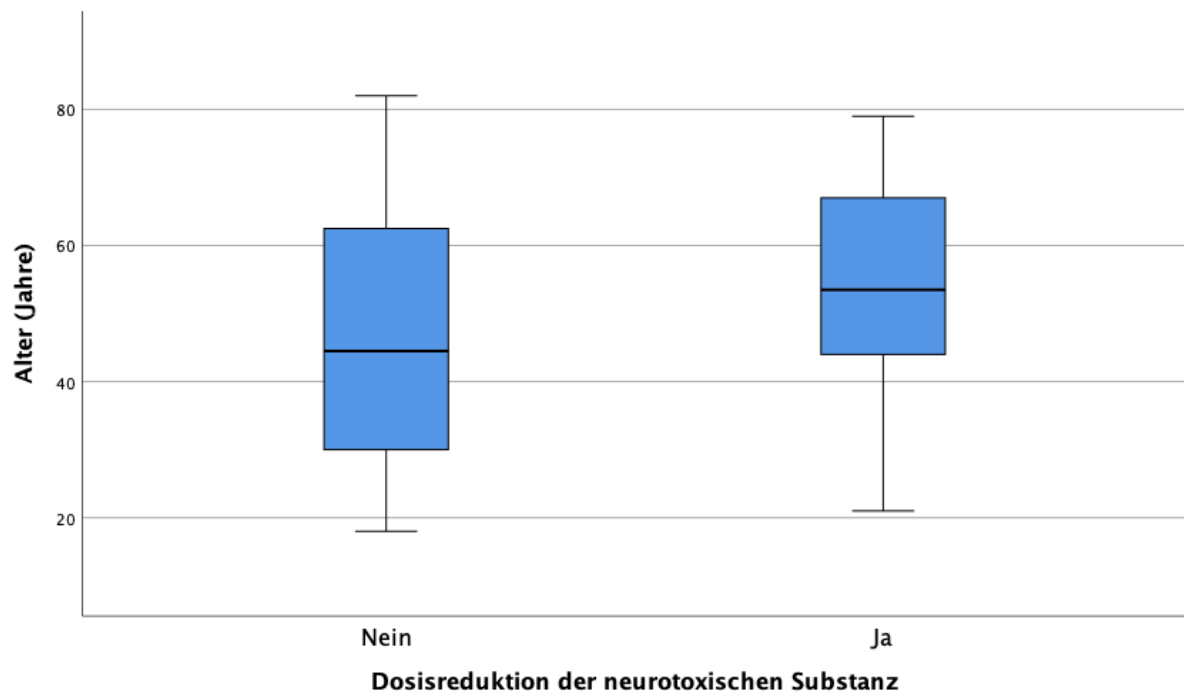


Abbildung 6. Darstellung des Alters der Probanden bei Studienbeginn, bei denen eine Dosisreduktion der neurotoxischen Substanz erfolgt ist versus des Alters der Probanden, bei denen keine Dosisreduktion erfolgt ist, mittels Boxplot ($p=0,043$).

Frauen hatten ein höheres Risiko der Dosisreduktion als Männer. 36,9 % ($n=24$) der Frauen erfuhren eine Dosisreduktion der neurotoxischen Substanz, während die Dosis bei 32,3 % ($n=30$) der Männer reduziert wurde (nicht bekannt: $n=9$ Frauen, $n=11$ Männer) (Tabelle 13). Ein Chi-Quadrat-Test zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede der Anzahl der Dosisreduktionen zwischen den Geschlechtern ($p=0,459$).

Tabelle 13. Dosisreduktionen der neurotoxischen Substanzen bei Männern versus bei Frauen ($p=0,459$). Prozentwerte zeilenweise.

Geschlecht		Dosisreduktion der neurotoxischen Substanz		
		Nicht bekannt	Nein	Ja
Weiblich	absolut (n)	9	32	24
	relativ (%)	13.8 %	49.2 %	36.9 %
Männlich	absolut (n)	11	52	30
	relativ (%)	11.8 %	55.9 %	32.3 %

4.3.2. Vergleich der neurotoxischen Substanzen

Die Dosis der neurotoxischen Substanz Oxaliplatin wurde in 42,4 % der Fälle (51,9 % der bekannten Fälle) reduziert, die Dosis in der Vincaalkaloidgruppe lediglich in 28,3 % der Fälle (31,0 % der bekannten Fälle) (Abbildung 7, Tabelle 14).

Es wurde ein Chi-Quadrat Test durchgeführt, um die Substanzgruppen auf Unterschiede der Anzahl der Dosisreduktionen zu überprüfen. Der Test ergibt signifikante Unterschiede für die Anzahl der Dosisreduktionen zwischen den Substanzgruppen ($p=0,014$).

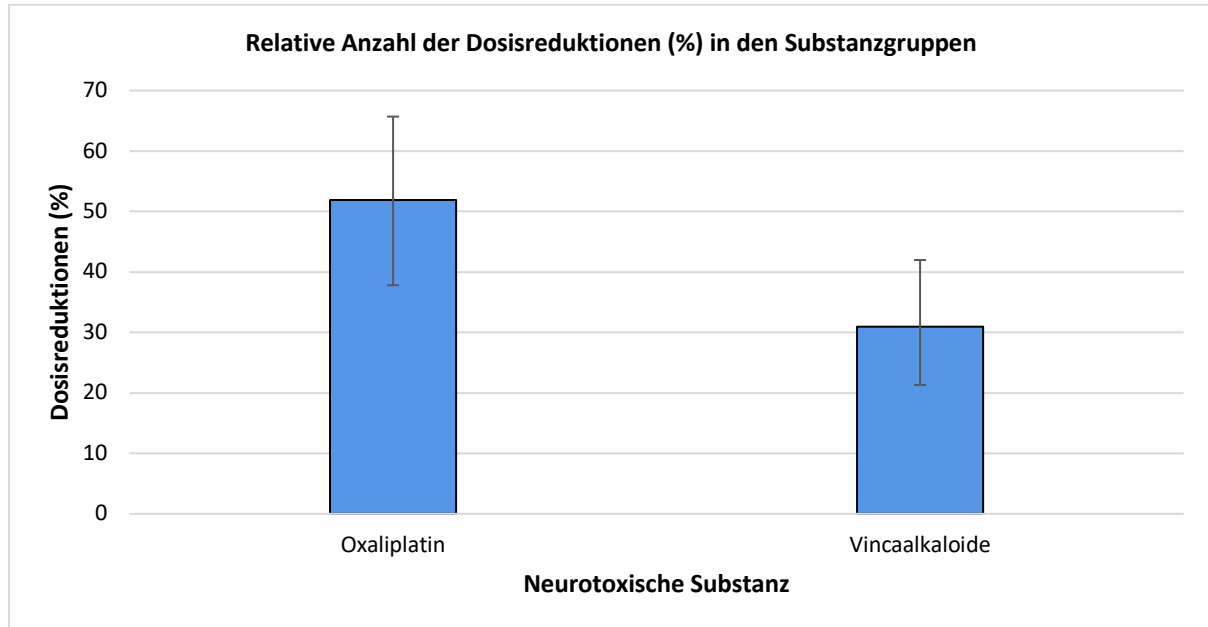


Abbildung 7. Relative Anzahl der bekannten Fälle in den einzelnen Substanzgruppen, in denen die Dosis reduziert wurde (%). Fehlerbalken: 95 %-Konfidenzintervalle: Oxaliplatin [37,8 %; 65,7 %], Vincaalkaloide [21,3 %; 42,0 %].

Tabelle 14. Häufigkeit der Dosisreduktionen. Vergleich der Substanzgruppen. Prozentwerte zeilenweise.

Neurotoxische Substanz		Dosisreduktion der neurotoxischen Substanz		
		Nicht bekannt	Nein	Ja
Oxaliplatin	absolut (n)	12	26	28
	relativ (%)	18.2 %	39.4 %	42.4 %
Vincaalkaloid	absolut (n)	8	58	26
	relativ (%)	8.7 %	63.0 %	28.3 %

Aufgrund der signifikant höheren Anzahl an Dosisreduktion in der Oxaliplatingruppe wurde die Anzahl der Dosisreduktionen in den Randomisierungsgruppen nochmals anhand der neurotoxischen Substanzen stratifiziert (Tabelle 15, Tabelle 16). Nach damit einhergehender Verkleinerung der jeweiligen Stichprobe zeigen sich sowohl bei Betrachtung der Oxaliplatingruppe als auch der Vincaalkaloidgruppe in Chi-Quadrat-Tests keine statistisch signifikanten Unterschiede der Anzahl der Dosisreduktionen zwischen den Randomisierungsgruppen (Oxaliplatin: $p=0,088$, Vincaalkaloide: $p=0,334$). Insbesondere in der Oxaliplatingruppe zeigte sich allerdings eine deutliche Tendenz zu weniger Dosisreduktionen in der Sensomotorikgruppe gegenüber den anderen Gruppen (26,1 % Dosisreduktionen in der Sensomotorikgruppe versus 55,0 % in der Kontrollgruppe und 47,8 %

in der Vibrationsgruppe), auch in der Vincaalkaloidgruppe traten in der Sensomotorikgruppe weniger Dosisreduktionen auf als in den anderen Randomisierungsgruppen (18,8 % Dosisreduktionen in der Sensomotorikgruppe versus 33,3 % in der Kontrollgruppe und 33,3 % in der Vibrationsgruppe).

Tabelle 15. Häufigkeit der Dosisreduktionen in den Randomisierungsgruppen der Probanden, die Oxaliplatin erhalten haben (p=0,088). Prozentwerte zeilenweise.

		Dosisreduktion der neurotoxischen Substanz (Oxaliplatin)		
		Nicht bekannt	Nein	Ja
Kontrollgruppe	absolut (n)	3	6	11
	relativ (%)	15.0 %	30.0 %	55.0 %
Sensomotoriktraining	absolut (n)	4	13	6
	relativ (%)	17.4 %	56.5 %	26.1 %
Vibrationstraining	absolut (n)	5	7	11
	relativ (%)	21.7 %	30.4 %	47.8 %

Tabelle 16. Häufigkeit der Dosisreduktionen in den Randomisierungsgruppen der Probanden, die Vincaalkaloide erhalten haben (p=0,334). Prozentwerte zeilenweise.

		Dosisreduktion der neurotoxischen Substanz (Vincaalkaloide)		
		Nicht bekannt	Nein	Ja
Kontrollgruppe	absolut (n)	3	17	10
	relativ (%)	10.0 %	56.7 %	33.3 %
Sensomotoriktraining	absolut (n)	3	23	6
	relativ (%)	9.4 %	71.9 %	18.8 %
Vibrationstraining	absolut (n)	2	18	10
	relativ (%)	6.7 %	60.0 %	33.3 %

4.4. Klinische Ergebnisse

4.4.1. Mortalität

Nach Studienabschluss wurde in den Patientenakten von 12 Probanden (7,6 %) vermerkt, dass sie verstorben sind. 129 Probanden (81,6 %) sind laut Patientenakten nicht verstorben (nicht bekannt 10,8 %, n=17). In der Kontrollgruppe sind mehr Probanden verstorben als in der Sensomotorikgruppe (16 % versus 3,6 %) und der Vibrationsgruppe (3,8 %) (Tabelle 17).

Tabelle 17. Anzahl der Probanden die in den Randomisierungsgruppen verstorben sind. Prozentwerte zeilenweise.

		Anzahl verstorbener Probanden		
		Nicht bekannt	Verstorben	Nicht verstorben
Kontrollgruppe	absolut (n)	6	8	36
	relativ (%)	12.0 %	16.0 %	72.0 %
Sensomotoriktraining	absolut (n)	8	2	45
	relativ (%)	14.5 %	3.6 %	81.8 %
Vibrationstraining	absolut (n)	3	2	48
	relativ (%)	5.7 %	3.8 %	90.6 %
Gesamt	absolut (n)	17	12	129
	relativ (%)	10.8 %	7.6 %	81.6 %

In der Kontrollgruppe wurden durchschnittlich 2052 Tage, in der Sensomotorikgruppe 2337 Tage und in der Vibrationsgruppe 2329 Tage bis zum Tod oder bis zur Zensierung (Ende des Beobachtungszeitraums) dokumentiert (Tabelle 18, Abbildung 8). Ein Log-Rank-Test wurde durchgeführt, um festzustellen, ob signifikante Unterschiede der Überlebenszeit zwischen den Randomisierungsgruppen bestehen. Der Test ergibt signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten der drei Randomisierungsgruppen ($p=0,020$). Paarweise Log-Rank-Tests wurden durchgeführt, um zu überprüfen, welche der Gruppen sich voneinander unterscheiden. Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten bei einem Test der Kontrollgruppe sowohl gegenüber der Vibrationsgruppe ($p=0,025$) als auch der Sensomotorikgruppe ($p=0,038$).

Tabelle 18. Mittelwerte für die Tage bis zum Tod der Probanden oder bis zum Ende des Beobachtungszeitraums sowie Standardfehler und Konfidenzintervalle ($p=0,020$). Kontrollgruppe:Sensomotorikgruppe $p=0,038$, Kontrollgruppe:Vibrationsgruppe $p=0,025$).

		Mittelwert ^a		
	Schätzer	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			untere Grenze	obere Grenze
Kontrollgruppe	2051.748	117.736	1820.986	2282.511
Sensomotoriktraining	2336.511	60.379	2218.168	2454.853
Vibrationstraining	2328.723	56.021	2218.922	2438.525

^aDie Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

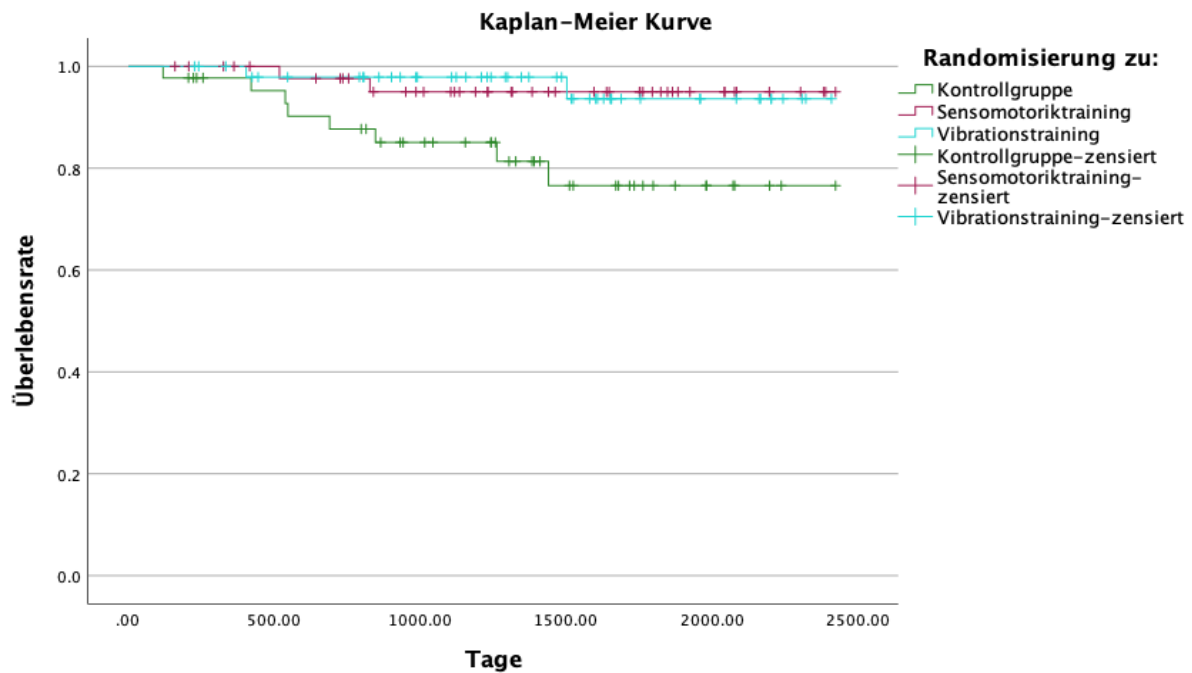


Abbildung 8. Überlebenszeitkurven der Randomisierungsgruppen. Auftragung der Überlebensrate gegen die Tage von Randomisierung bis zur Aktensichtung (Zensierung) oder bis zum Tod ($p=0,020$). Kontrolle:Sensomotorik $p=0,038$. Kontrolle:Vibration $p=0,025$.

Probanden, bei denen eine Dosisreduktion der neurotoxischen Substanz stattgefunden hat, erreichten die Ereigniszeitpunkte Tod oder Zensierung im Mittel früher als die Probanden, bei denen die Dosis nicht reduziert worden ist (2142 Tage versus 2267 Tage) (Tabelle 19, Abbildung 9). Ein Log-Rank-Test wurde durchgeführt, um festzustellen, ob signifikante Unterschiede der Überlebenszeit zwischen den Probanden, bei denen eine Dosisreduktion stattgefunden hat und den Probanden ohne Dosisreduktion bestehen. Der Test zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,710$).

Tabelle 19. Mittelwerte für die Tage bis zum Tod der Probanden bis zum Ende des Beobachtungszeitraums sowie Standardfehler und Konfidenzintervalle ($p=0,710$).

	Mittelwerte ^a			
	Schätzer	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			untere Grenze	obere Grenze
Dosisreduktion	2142.079	76.011	1993.098	2291.060
keine Dosisreduktion	2266.799	61.688	2145.890	2387.708

^aDie Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

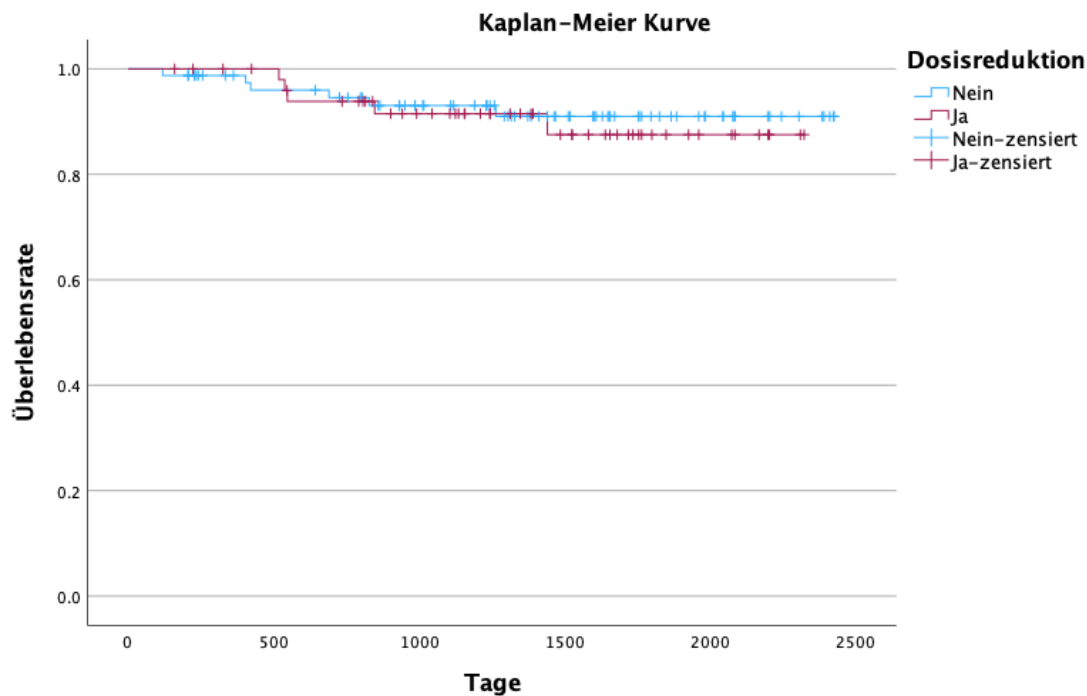


Abbildung 9. Überlebenszeitkurven unter Berücksichtigung einer erfolgten Dosisreduktionen. Auftragung der Überlebensrate gegen die Tage von Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Aktensichtung (Zensierung) oder bis zum Tod ($p=0,710$).

4.4.2. Rezidiv und Progress

In der Sensomotorikgruppe traten mehr Rezidive oder Progressse auf als in der Kontrollgruppe (23,6 % versus 20 %), in der Vibrationsgruppe traten die wenigsten Rezidive oder Progressse auf (18,9 %) (Tabelle 20). Ein Chi-Quadrat-Test zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Randomisierungsgruppen hinsichtlich der Anzahl an Rezidiven oder Progressen ($p=0,667$).

Tabelle 20. Anzahl und Häufigkeiten der Rezidive und Progressse in den Randomisierungsgruppen. Prozentwerte zeilenweise ($p=0,667$).

		Rezidiv oder ein Progress aufgetreten?		
		Nicht bekannt	Ja	Nein
Kontrollgruppe	absolut (n)	6	10	34
	relativ (%)	12.0 %	20.0 %	68.0 %
Sensomotoriktraining	absolut (n)	8	13	34
	relativ (%)	14.5 %	23.6 %	61.8 %
Vibrationstraining	absolut (n)	3	10	40
	relativ (%)	5.7 %	18.9 %	75.5 %
Gesamt	absolut (n)	17	33	108
	relativ (%)	10.8 %	20.9 %	68.4 %

Zur Erfassung der rezidiv- und progressfreien Zeit wurde die ereignisfreie Zeit berechnet. Als ereignisfreie Zeit wurde das Überleben ohne Rezidiv oder Progress bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (Zensierung) definiert. Die durchschnittlichen ereignisfreien Monate bis zum Beobachtungsende (Zensierung) wurden statistisch mit 60 Monaten für die Kontrollgruppe, 64 Monaten für die Sensomotorikgruppe und 67 Monaten für die Vibrationsgruppe geschätzt (Tabelle 21). Ein Log-Rank-Test wurde berechnet, um die Randomisierungsgruppen auf signifikante Unterschiede der ereignisfreien Zeit zu überprüfen. Der Test ergibt keine signifikanten Unterschiede ($p=0,506$). Eine Kaplan-Meier Kurve wurde für die ereignisfreie Zeit erstellt (Abbildung 10).

Tabelle 21. Statistisch geschätzte Mittelwerte für die ereignisfreie Zeit in Monaten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums ($p=0,506$).

	Mittelwerte ^a			
	Schätzer	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Kontrollgruppe	60.336	4.698	51.129	69.543
Sensomotoriktraining	64.016	4.281	55.626	72.406
Vibrationstraining	67.040	3.616	59.954	74.127

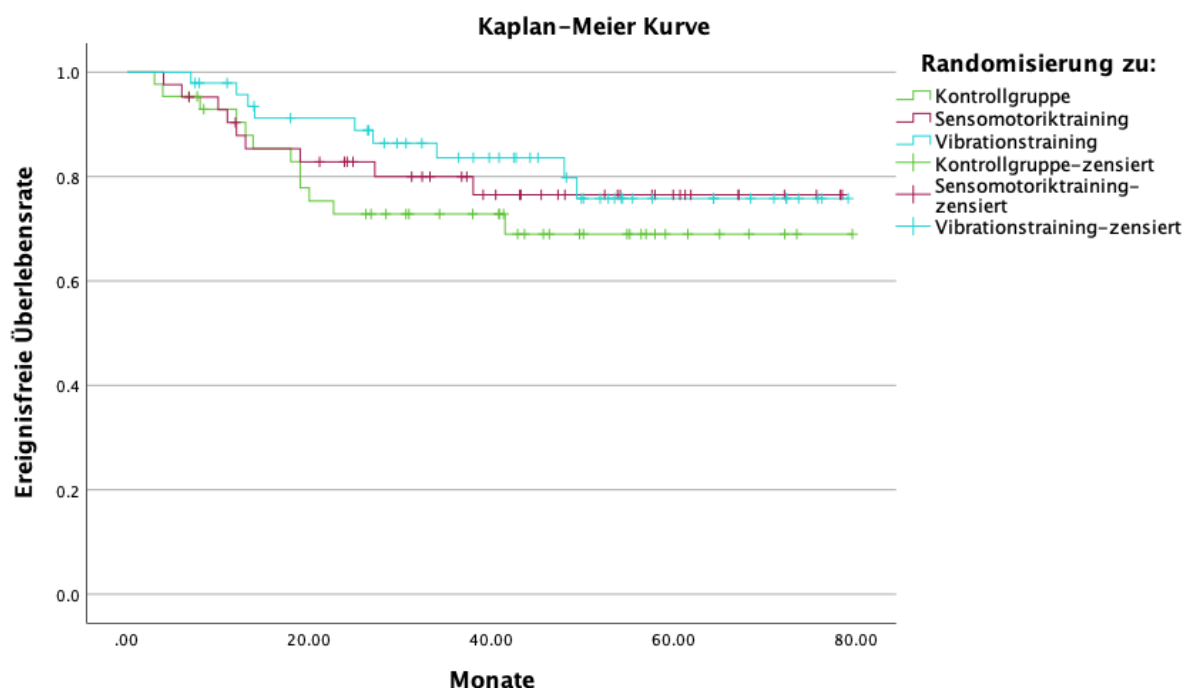


Abbildung 10. Darstellung der ereignisfreien Überlebensraten für die Randomisierungsgruppen. Auftragung der ereignisfreien Überlebenszeit in Monaten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (Zensierung) ($p=0,506$).

4.4.3. Stationäre Behandlungstage

Von Beginn der Chemotherapie bis zum Messzeitpunkt T2 wurden durchschnittlich 7,45 stationäre Behandlungstage der Probanden vermerkt, im Median 4,50. Der längste stationäre Aufenthalt betrug 101 Tage. 59 Probanden hatten keine stationären Behandlungstage. Im Median wurden in der Sensomotorikgruppe weniger stationäre Behandlungstage verzeichnet (1,50 Tage) als in der Vibrationsgruppe (4,00 Tage) und der Kontrollgruppe (5,50 Tage) (Tabelle 22). Ein Shapiro-Wilk-Test widerspricht einer Normalverteilung der Daten ($p < 0,001$). Die Daten wurden mittels eines Kruskal-Wallis-Tests auf signifikante Unterschiede der stationären Behandlungstage zwischen den Randomisierungsgruppen überprüft. Der Test zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,620$). Auch nach Überführung der Daten in eine Normalverteilung mittels Logtransformation und anschließender Durchführung einer einfaktoriellen Varianzanalyse ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,958$).

Tabelle 22. Darstellung der stationären Behandlungstage in den Randomisierungsgruppen mittels Mittelwert, Median, Minimum und Maximum ($p = 0,620$ im Shapiro-Wilk-Test. $P = 0,958$ in der einfaktoriellen Varianzanalyse).

Randomisierungsgruppe	Stationäre Behandlungstage (n)	
Kontrollgruppe	Mittelwert	7.23
	Median	5.50
	Minimum	0
	Maximum	49
Sensomotoriktraining	Mittelwert	8.87
	Median	1.50
	Minimum	0
	Maximum	101
Vibrationstraining	Mittelwert	6.24
	Median	4.00
	Minimum	0
	Maximum	29

Mittels Boxplots wurden extreme Ausreißer in den Datensätzen identifiziert (Abbildung 11). Als extreme Ausreißer wurden Werte klassifiziert, die mindestens um den 2,5-fachen Interquartilsabstand entfernt liegen. In der Sensomotorikgruppe wurden $n=3$ Fälle ausgeschlossen, in der Kontrollgruppe $n=1$ Fall (Vibrationsgruppe $n=0$). Ein Kruskal-Wallis-Test ergibt auch nach Ausschluss der Ausreißer keine statistisch signifikanten Unterschiede der stationären Behandlungstage zwischen den Randomisierungsgruppen ($p = 0,381$).

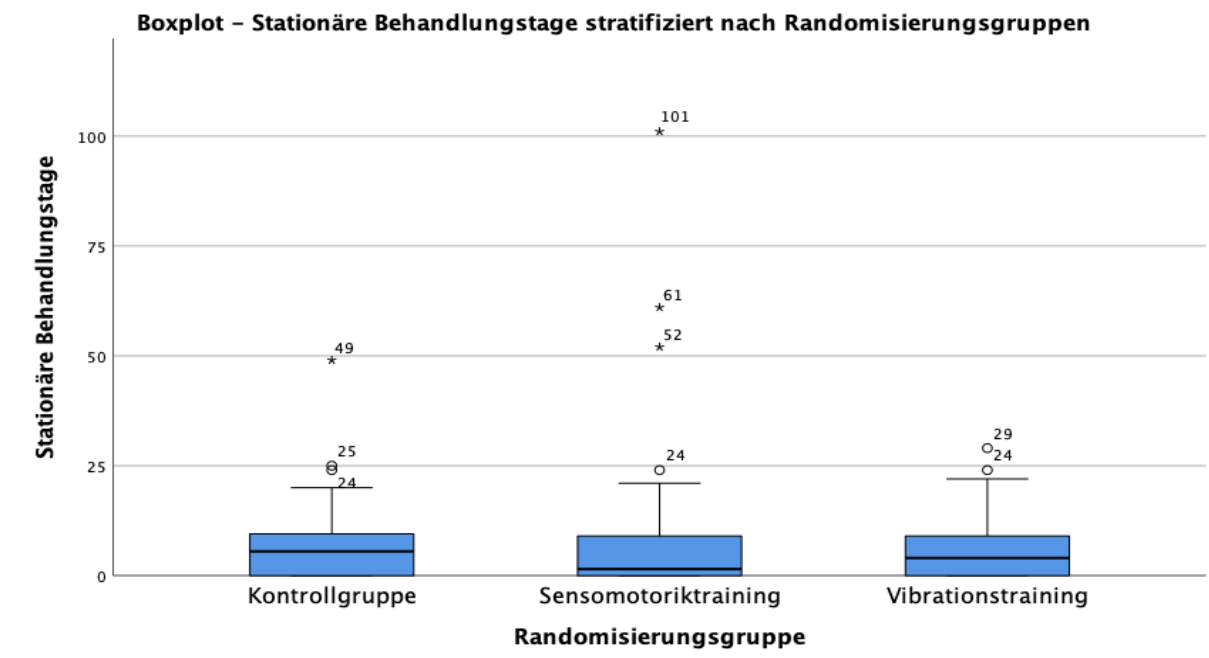


Abbildung 11. Darstellung der absoluten Anzahl der stationären Behandlungstage (n) in den Randomisierungsgruppen mittels Boxplots. Extreme Ausreißer sind mit einem Stern markiert ($p=0,381$).

Weiterhin wurde die Anzahl der stationären Behandlungstage auf signifikante Unterschiede dahingehend überprüft, ob eine Dosisreduktion der neurotoxischen Substanz vorgenommen wurde. Wurde die Dosis während der Therapie reduziert, so betrug der Median der stationären Behandlungstage 4 Tage. Wurde die Dosis nicht reduziert, betrug der Median 5 Tage (Tabelle 23). Ein Mann-Whitney-U-Test ergibt keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,921$).

Tabelle 23. Darstellung der stationären Behandlungstage unter Berücksichtigung einer erfolgten Dosisreduktion der Chemotherapie ($p=0,921$).

Stationäre Behandlungstage (n)		
Keine Dosisreduktion erfolgt	Mittelwert	8.22
	Median	5.00
	Minimum	0
	Maximum	101
Dosisreduktion erfolgt	Mittelwert	6.48
	Median	4.00
	Minimum	0
	Maximum	29

4.5. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

1. Die Dosis der neurotoxischen Substanz wurde bei mehr als einem Drittel der Probanden (34,2 %) aufgrund neuropathischer Symptome reduziert.
2. Das Risiko einer Dosisreduktion korrelierte signifikant mit einem höheren Lebensalter der Probanden.
3. In der Oxaliplatingruppe wurde die Dosis signifikant häufiger reduziert als in der Vincaalkaloidgruppe (42,4 % versus 28,3 %).
4. In der Sensomotorikgruppe (21,8 %) wurde die Dosis signifikant seltener reduziert als in der Kontrollgruppe (42,0 %) und der Vibrationsgruppe (39,6 %).
5. Die Mortalität beider Trainingsgruppen lag signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe sind mehr Probanden verstorben (16 %) als in der Sensomotorikgruppe (3,6 %) und der Vibrationsgruppe (3,8 %). Die Überlebenszeit war in der Kontrollgruppe signifikant kürzer (2052 Tage) als in der Sensomotorikgruppe (2337 Tage) und Vibrationsgruppe (2329 Tage). Die Überlebenszeit zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit den Dosisreduktionen.
6. Keine signifikanten Unterschiede wurden zwischen den Randomisierungsgruppen für die Anzahl der Rezidive oder Progression sowie für die ereignisfreie Zeit gefunden.
7. Keine signifikanten Unterschiede wurden zwischen den Randomisierungsgruppen für die Anzahl der stationären Behandlungstage gefunden.

5. Diskussion

Ziel der Diskussion ist eine kritische Abhandlung der vorliegenden Dissertation. Insbesondere wird dabei nochmals Bezug genommen auf die in der Einleitung bereits beschriebenen theoretischen Grundlagen und es erfolgt eine Einordnung anhand des derzeitigen Kenntnisstandes. Im Anschluss wird überprüft, ob Fragestellung und Ziel dieser Arbeit erreicht worden sind. Abschließend erfolgen ein Ausblick und die klinische Einordnung der Ergebnisse.

5.1. Material und Methoden

Alle statistischen Berechnungen erfolgten nach gängigen Standards. Als primäre Analyseform wurde die Intention-to-treat Analyse gewählt, da diese Form der Analyse die größte Unvoreingenommenheit bietet und näher an die Realität heranreicht als andere Formen der Analyse¹³². Dennoch wird insbesondere in Trainingsstudien häufig auch die Per-protocol Analyse als primäre Analyseform gewählt, da somit gewährleistet werden kann, dass nur Probanden in die Ergebnisse miteinfließen, die erfolgreich an der Intervention teilgenommen haben. Dieser Vorteil kann allerdings den Effekt der Randomisierung abschwächen¹³², weshalb hier die Intention-to-treat Analyse gewählt wurde.

Mit n=158 Probanden weist die STOP-Studie eine deutlich größere Stichprobe auf als viele andere Trainingsstudien zu einer CIPN, in die häufig weniger als n=50 Probanden eingeschlossen wurden^{14,16,19}.

Eine Voraussetzung für die Reliabilität der Ergebnisse ist die Vergleichbarkeit der Randomisierungsgruppen. Hinsichtlich der Altersstruktur ($p=0,382$) und der Geschlechterverteilung ($p=0,423$) zeigten die Randomisierungsgruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Gruppen sollten auch bezüglich der initial vorliegenden Tumorstadien vergleichbar sein, da Parameter wie die Mortalität mit dem initialen Tumorstadium korrelieren¹³³. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der initialen Tumorstadien zwischen den Randomisierungsgruppen ($p=0,108$ für die Ann-Arbor-Stadien und $p=0,269$ für die UICC-Stadien). Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die Gruppen hinsichtlich der initialen Tumorstadien, des Alters sowie des Geschlechts miteinander vergleichbar sind. Die erhobenen Ergebnisse für die Randomisierungsgruppen sind damit für die eingeschlossenen Patientengruppen generalisierbar.

Probanden der Oxaliplatingruppe waren allerdings mit $p=0,001$ signifikant älter als Probanden der Vincaalkaloidgruppe, daher sind Ergebnisse zwischen diesen Gruppen nur eingeschränkt generalisierbar.

5.1.1. Trainingsteilnahme

In der STOP-Studie haben n=29 Probanden die zugewiesene Intervention nicht erhalten. Von den übrigen n=79 Probanden, die die Intervention erhalten haben, zeigten n=61 Probanden (77 %) eine Trainingsteilnahme von ≥ 75 %.

In einer anderen Studie mit vergleichbarer Probandenzahl (n=170) folgten n=52 Probanden einem mehrwöchigen sensomotorischem Trainingsprogramm mit drei Einheiten pro Woche und n=60 Probanden einem Krafttraining mit zwei Einheiten wöchentlich ¹⁷. N=11 Probanden haben die zugewiesene Intervention nicht erhalten, weniger als in der STOP-Studie. Es zeigten allerdings nur n=35 Probanden eine als ausreichend definierte Trainingsbeteiligung $\geq 66,67$ %. Die Trainingsbeteiligung der Probanden, die die Intervention erhalten haben, lag also niedriger als in der STOP-Studie ¹⁷.

In anderen Studien wird von einer Trainingsteilnahme an einem Kraft- Ausdauer- und Sensomotoriktraining von rund 80 % ²⁸ und von einer Trainingsteilnahme an einem Kraft- und Sensomotoriktraining von 88,7 % berichtet ¹⁹. Diese Zahlen sind allerdings kritisch zu bewerten, da sehr kleine Stichproben (≤ 30 Probanden) betrachtet wurden ^{19,28}.

Dennoch ist die hohe Anzahl an Probanden, die die zugewiesene Intervention in der STOP-Studie nicht erhalten haben (27%), eine Limitation der Studie. In Vergleichsstudien, in denen Probanden einem isolierten Sensomotorik- oder Vibrationstraining folgten, wurden weniger Fälle dokumentiert, in denen Probanden die zugewiesene Intervention nicht erhalten haben ^{14,134}. Als wesentlicher Störfaktor, der die Durchführung der Interventionen in der STOP-Studie beeinträchtigt hat, ist die Ende 2019 aufgetretene SARS-CoV-2 Pandemie zu nennen ¹³⁵. Insbesondere auch die in Folge der Pandemie erlassenen Vorschriften und Auflagen haben die Studiendurchführung beeinträchtigt und zu organisatorischen Herausforderungen geführt.

5.2. Dosisreduktionen

Die im initialen Therapieschema vorgesehene Dosis der neurotoxischen Substanz wurde aufgrund neuropathischer Symptome bei mehr als einem Drittel der Probanden von den behandelnden Ärzten reduziert. Die ausschlaggebenden Gründe für diese Dosisreduktionen aufgrund neuropathischer Symptome, also ob insbesondere objektive Parameter oder subjektive, patientenbezogene Faktoren zu der Dosisreduktion durch die Ärzte geführt haben, lassen sich mit den vorliegenden Daten nicht eruieren.

Dass die Dosis der neurotoxischen Substanz bei 34,2 % aller Probanden reduziert wurde, bekräftigt die Relevanz der CIPN als häufiges unerwünschtes Ereignis. Dass die hohe Auftretenswahrscheinlichkeit neuropathischer Symptome, die in einer Studie der Universität Mainz aus dem Jahr 2010 unter einer Chemotherapie mit der Substanz Oxaliplatin mit 88,35 % und unter einer Chemotherapie mit der Substanz Vincristin mit 55,32 % beziffert wurde ⁴² auch zu einer hohen Anzahl an Dosisreduktionen führt, unterstreicht die klinische Relevanz. Es ist allerdings zu beachten, dass Angaben zur Anzahl der Dosisreduktionen einer Chemotherapie eingeschränkt vergleichbar und kaum generalisierbar sind, da die Rate an Dosisveränderungen in Abhängigkeit der betrachteten Entität und Chemotherapie mit 3-40 % starke Schwankungen aufweist ¹³⁶. So wurden in einer Studie mit einer Taxan-basierten Chemotherapie nur 17 % Dosisreduktionen aufgrund einer CIPN beschrieben, es wurden also

weniger Dosisreduktionen als in der STOP-Studie dokumentiert ²³. In einer großen Studie mit n=1886 Probanden wurden bei einer Oxaliplatin-basierter Chemotherapie 62 % Dosisveränderungen beschrieben, also deutlich mehr als in der STOP-Studie ¹³⁷. Es wurden allerdings auch Dosisverzögerungen betrachtet und Dosisreduktionen jedweder Gründe dokumentiert, daher sind die Ergebnisse deutlich eingeschränkt mit der STOP-Studie vergleichbar ¹³⁷. Für Vincristin wurden mit insgesamt nur 9 % deutlich weniger Dosisveränderungen beschrieben ¹³⁸. Die unterschiedliche Anzahl an Dosisveränderungen für Oxaliplatin und Vincristin deckt sich mit den Beobachtungen der STOP-Studie. Die Anzahl an Dosisreduktionen in der STOP-Studie lag bei Betrachtung der Substanz Oxaliplatin signifikant höher als bei den Vincaalkaloiden ($p=0,014$). Dies könnte mit der höheren Auftretenswahrscheinlichkeit neuropathischer Symptome unter Oxaliplatin zusammenhängen ⁴². Andere Erklärungsansätze könnten sein, dass die Substanzgruppen aufgrund unterschiedlicher Pathophysiologien ^{52-57,60,61} und Symptomatiken ^{49,56,69,139} einen unterschiedlich stark ausgeprägten Leidensdruck verursachen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass das mediane Alter in der Oxaliplatingruppe um 23,5 Jahre höher lag als in der Vincaalkaloidgruppe. Probanden der Oxaliplatingruppe waren mit $p=0,001$ signifikant älter, wodurch die Ergebnisse verfälscht sein könnten. Probanden der Oxaliplatingruppe waren in der Regel an einem kolorektalen Karzinom, selten an einer anderen Entität erkrankt, während Probanden der Vincaalkaloidgruppe den Lymphompatienten zuzuordnen waren. Das kolorektale Karzinom ist mit einem medianen Alter bei Diagnose von 68 Jahren (Männer) beziehungsweise 72 Jahren (Frauen) eine Erkrankung des höheren Lebensalters ¹³³. Lymphome treten häufiger auch bei jüngeren Menschen auf. 65 % der Hodgkin Lymphome werden vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert ¹³³. Die höhere Anzahl an Dosisreduktionen in der Oxaliplatingruppe könnte durch die Altersstruktur mitbedingt sein. Ein höheres Lebensalter wird als Risikofaktor sowohl für die Entstehung einer Polyneuropathie im Allgemeinen ³¹ als auch für die Entstehung einer CIPN ⁴⁵ beschrieben. In der STOP-Studie ging analog zu dieser Beobachtung ein höheres Lebensalter mit einem signifikant höheren Risiko einer Dosisreduktion aufgrund einer CIPN einher ($p=0,043$).

5.2.1. Interaktion der Interventionen mit den Dosisreduktionen

In der STOP-Studie wurden der Kontrollgruppe zwei unterschiedliche Interventionen gegenübergestellt, das Sensomotoriktraining und das Vibrationstraining. In der Sensomotorikgruppe wurde die Dosis der neurotoxischen Substanz signifikant seltener reduziert als in der Kontrollgruppe ($p=0,023$) und der Vibrationsgruppe ($p=0,036$). Die Dosis in der Sensomotorikgruppe wurde um mehr als 20 Prozentpunkte seltener reduziert als in den anderen beiden Studiengruppen. Das Vibrationstraining zeigte hingegen keine signifikanten Unterschiede der Dosisreduktionen zu der Kontrollgruppe.

Es gibt wenige Vergleichsstudien, mittels derer sich diese Ergebnisse einordnen lassen. In einer Studie mit einer Stichprobe von n=27 Probanden wurde untersucht, wie sich ein kombiniertes Trainingsprogramm bestehend aus Kraft-, Ausdauer- und Sensomotoriktraining auf die Dosisintensität der Chemotherapie auswirkt ²⁸. Keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Trainings- und einer Kontrollgruppe wurden für die relative Dosisintensität beschrieben, eine definierte klinisch relevante Schwellendosis wurde in der Trainingsgruppe allerdings häufiger erreicht. Zu beachten ist jedoch die kleine Stichprobe der Studie, in die zudem nur Frauen eingeschlossen wurden. Als neurotoxische Substanz wurde anders als in der STOP-Studie die Gruppe der Taxane betrachtet. Auch wurden im Gegensatz zur STOP-Studie Dosisreduktionen aus jeglichen Gründen eingeschlossen ²⁸. Die Studienergebnisse sind daher nur bedingt vergleichbar. Eine größere randomisierte, kontrollierte Trainingsstudie mit n=170 Probanden beschreibt positive Auswirkungen eines Kraft- und Sensomotoriktrainings auf die Dosisintensität der Chemotherapie nur bei einer gepoolten Betrachtung beider Trainingsgruppen gegen die Kontrollgruppe in der Per-protocol Analyse ¹⁷. In der Intention-to-treat Analyse und in der einzelnen Betrachtung der Trainingsgruppen gegen die Kontrollgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede der Dosisintensität festgestellt werden. Diese gepoolte Betrachtung der Trainingsgruppen in der Per-protocol Analyse ist kritisch zu bewerten, da verschiedene Trainingsformen genutzt wurden. Zudem wurde das Training teilweise unbeaufsichtigt zuhause durchgeführt, was eine weitere Limitation der Studie darstellt ¹⁷. In der STOP-Studie wurde jede Trainingseinheit unter Beaufsichtigung durchgeführt. Dies könnte den Trainingseffekt verstärkt und so zu besseren Ergebnissen geführt haben.

Unterschiedliche Trainingsformen beeinflussen die Ergebnisse. In der STOP-Studie konnte nur das Sensomotoriktraining die Anzahl an Dosisreduktionen signifikant beeinflussen. In einer prospektiven Trainingsstudie aus dem Jahr 2019 wurde bereits bestätigt, dass Vibrations- und Sensomotoriktraining unterschiedliche Auswirkungen auf verschiedene Komponenten der CIPN zeigen, was darauf zurückgeführt wurde, dass die Trainingsformen unterschiedliche Bereiche des Nervensystems ansprechen ¹⁴. Da die beiden Trainingsformen in der STOP-Studie abweichende Auswirkungen auf die Dosisreduktionen gezeigt haben, scheinen ein Vibrations- und ein Sensomotoriktraining unterschiedlich mit dem Nervensystem zu interagieren. Mit den vorliegenden Daten lassen sich keine Aussagen darüber treffen, welche Wirkmechanismen zu der signifikant geringeren Anzahl an Dosisreduktionen in der Sensomotorikgruppe geführt haben. Sowohl neurophysiologische als auch psychosoziale Wirkmechanismen wären denkbar ¹⁰⁹. Für eine ausführlichere Erörterung der derzeit diskutierten Mechanismen siehe Kapitel 2.3.1 der vorliegenden Dissertation. Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse, die vermutlich in den unterschiedlichen Wirkmechanismen begründet liegen, sollte in Studien derzeit jede Trainingsform isoliert betrachtet werden.

Da in der Oxaliplatingruppe signifikant mehr Dosisreduktionen ($p=0,014$) verzeichnet wurden als in der Vincaalkaloidgruppe, wurde eine statistische Analyse auf signifikante Unterschiede der Dosisreduktionen zwischen den Randomisierungsgruppen stratifiziert nach neurotoxischen Substanzen durchgeführt. Hier ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Randomisierungsgruppen (Oxaliplatin: $p=0,088$, Vincaalkaloide: $p=0,334$). Dies liegt vermutlich in der reduzierten Stichprobe durch die isolierte Betrachtung der Substanzen begründet. Durch eine verkleinerte Stichprobe wird die Teststärke (statistical power) verringert, dadurch sinkt die Wahrscheinlichkeit, statistisch signifikante Unterschiede zu erheben ¹⁴⁰.

5.3. Klinische Ergebnisse

Klinische Endpunkte zeigen den Einfluss einer Intervention auf den Patienten und sind mit etablierten klinischen Parametern ein geeignetes Mittel, um den Erfolg therapeutischer Interventionen zu untersuchen ¹⁴¹. Ein bedeutender Endpunkt hämatookologischer Studien ist das Gesamtüberleben ^{142,143}. Für die Erhebung dieses Parameters sind eine große Stichprobe und ein langer Beobachtungszeitraum notwendig. Das Gesamtüberleben ist zudem ein störanfälliger Parameter, da alle Todesfälle in der Statistik berücksichtigt werden ^{142,143}. Das Gesamtüberleben wird als patientenbezogener klinischer Endpunkt beschrieben ¹⁴⁴. Tumorbezogene Endpunkte hingegen sind zum Beispiel die rezidiv- und progressfreie Überlebenszeit oder die Tumoransprechrates ¹⁴⁴. Sie dienen als Surrogat Endpunkte und sollen einen Einfluss auf einen klinischen Endpunkt widerspiegeln ¹⁴¹. So könnte eine längere rezidiv- und progressfreie Zeit mit einem höheren Gesamtüberleben korrelieren. Es herrscht allerdings derzeit kein Konsens, welche Surrogat Endpunkte tatsächlich mit patientenbezogenen Endpunkten wie der Überlebensrate korrelieren. Zudem herrscht in der Literatur Uneinigkeit über die genaue Definition der Endpunkte ¹⁴²⁻¹⁴⁴. Es ist daher wichtig, die Surrogat Endpunkte sorgfältig auszuwählen und zu definieren, um falschen Schlussfolgerungen vorzubeugen ¹⁴¹. Neben dem Gesamtüberleben als etablierter patientenbezogener Endpunkt ¹⁴¹⁻¹⁴³ wurden in dieser Dissertation das rezidiv- und progressfreie Überleben als etablierte tumorbezogene Endpunkte berücksichtigt ¹⁴². Das rezidiv- und progressfreie Überleben wurde zusätzlich als ereignisfreie Zeit zusammengefasst ¹⁴⁵. Es ist eine Limitation dieser multizentrischen Studie, dass die Diagnostik, um ein Rezidiv oder einen Progress festzustellen, nicht standardisiert, sondern nach den im jeweiligen medizinischen Zentrum üblichen Maßgaben erfolgt ist. Eine objektivere Erhebung wäre mittels im Studiendesign inkludierter Untersuchungen möglich gewesen. Die objektive Erhebung einer Tumoransprechrates könnte beispielsweise standardisiert anhand der RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) Kriterien erfolgen ¹⁴⁶. Dieses zusätzliche Verfahren hätte allerdings deutlich mehr Ressourcen verbraucht.

Als weiterer klinischer Endpunkt wurden die stationären Behandlungstage berücksichtigt. Dieser Parameter wurde insbesondere unter gesundheitsökonomischen Aspekten gewählt. Da die CIPN einen kostensteigernden Faktor darstellt ^{9,10}, könnte ein positiver Einfluss eines Trainingsprogramms auf die Erkrankung einen kostensenkenden Faktor für das Gesundheitssystem darstellen. Stationäre Krankenhausaufenthalte stellen einen wesentlichen Kostenfaktor im Gesundheitswesen dar, deutlich mehr noch als die ambulante Versorgung ¹⁴⁷.

5.3.1. Mortalität

Eine Überlebenszeitanalyse zeigt statistisch signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe (2052 Tage) sowohl bei Betrachtung der Sensomotorikgruppe (2337 Tage, $p=0,038$) als auch bei Betrachtung der Vibrationsgruppe (2329 Tage, $p=0,025$).

Entgegen der ursprünglichen Annahme muss allerdings davon ausgegangen werden, dass sich der Überlebensvorteil nicht kausal aus einer verringerten Anzahl an Dosisreduktionen ergibt. Zum einen scheint auch das Vibrationstraining einen Überlebensvorteil zu bieten obwohl in der Vibrationsgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied der Dosisreduktionen zur Kontrollgruppe festgestellt werden konnte. Zum anderen ergab eine Überlebenszeitanalyse stratifiziert nach dem Kriterium einer Dosisreduktion keine signifikanten Unterschiede ($p=0,710$).

Der Überlebensvorteil in den Trainingsgruppen ergibt sich vermutlich aus anderen positiven Auswirkungen des Trainings, die kausal nicht mit der CIPN zusammenhängen. Die Übungen, die die Probanden in den Interventionsgruppen ausgeführt haben, erforderten eine sportliche Betätigung moderater Intensität und bedingten höhere körperliche Aktivität der Probanden. In einer Zwillingsstudie aus dem Jahr 1998 wurde bereits beschrieben, dass erhöhte physische Aktivität die allgemeine Mortalität senken kann ¹⁴⁸. Eine Vielzahl von Beobachtungsstudien beschreiben einen inversen Zusammenhang zwischen der Mortalität onkologischer Patienten und erhöhter körperlicher Aktivität für verschiedene Entitäten ¹⁴⁹⁻¹⁵³. In einer randomisierten, kontrollierten Studie konnte die Mortalität mittels eines standardisierten Trainingsprogramms (Kraft- oder Ausdauertraining) anders als in der STOP-Studie nicht signifikant gesenkt werden, dennoch wurden in den Trainingsgruppen bessere Ergebnisse als in der Kontrollgruppe verzeichnet ¹⁵⁴.

Es ist eine Limitation der Beobachtungsstudien, dass das Aktivitätsniveau der Probanden mittels Interviews oder Fragebögen erhoben wurde ¹⁴⁹⁻¹⁵³, wodurch die Standardisierung beeinträchtigt wird. Beobachtungsstudien sind zudem anfälliger gegenüber Störfaktoren als kontrollierte Trainingsstudien. Es ist davon auszugehen, dass aktivere Probanden durchschnittlich jünger sind und weniger Komorbiditäten aufweisen. So wurde in einer Studie gezeigt, dass in der Gruppe mit dem höchsten Aktivitätsniveau durchschnittlich jüngere Probanden und weniger Nieraucher waren ¹⁵³. In vielen Studien korrelierte ein niedrigerer Body-Mass-Index (BMI) mit höherer physischer Aktivität ^{149,151,153}. Für definitive Aussagen

müssen daher mehr kontrollierte, prospektive, klinische Trainingsstudien durchgeführt werden. Aufgrund der bisher bereits vorliegenden positiven Ergebnisse, die sich auch in der STOP-Studie gezeigt haben, ist es zum derzeitigen Zeitpunkt allerdings ethisch fragwürdig, einer Kontrollgruppe den Zugang zu Trainingsprogrammen zu verwehren. Sinnvoller könnte es sein, verschiedene Trainingsarten und Trainingsintensitäten miteinander zu vergleichen, um differenzierte Empfehlungen aussprechen zu können, ohne eine Kontrollgruppe einem bewussten Risiko auszusetzen.

5.3.2. Rezidiv und Progress

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Anzahl der Rezidive und Progresses ($p=0,667$) sowie der ereignisfreien Zeit ($p=0,506$) zwischen den Randomisierungsgruppen. Es zeigte sich allerdings im Vergleich zur Kontrollgruppe (60 Monate) die Tendenz zu einer längeren ereignisfreien Zeit in beiden Trainingsgruppen (Vibrationstraining: 67 Monate, Sensomotoriktraining: 64 Monate).

In einer prospektiven, onkologischen Beobachtungsstudie mit größerer Stichprobe ($n=832$ Probanden) wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen höherer körperlicher Aktivität und seltener auftretenden Rezidiven eines kolorektalen Karzinoms gefunden¹⁵⁵. Auch die krankheits- oder rezidivfreie Mortalität lag in Beobachtungsstudien bei Probanden mit höherer körperlicher Aktivität niedriger als bei inaktiven Probanden, eine rezidiv- oder progressfreie Zeit wurde hier allerdings nicht berechnet^{150,151}. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der STOP-Studie konnte in einer anderen randomisierten, kontrollierten Trainingsstudie die rezidivfreie Zeit durch ein körperliches Trainingsprogramm erhöht werden, dieser Effekt war allerdings nicht statistisch signifikant¹⁵⁴. Weitere Forschung ist insbesondere in Form von randomisierten, kontrollierten Trainingsstudien mit größerer Probandenzahl notwendig, um definitive Aussagen über den Effekt von Trainingsprogrammen auf die Entstehung von Rezidiven und Progressen treffen zu können. Trotz fehlender Signifikanz der Ergebnisse in der STOP-Studie ist die längere ereignisfreie Überlebenszeit in den Trainingsgruppen von klinischer Relevanz.

5.3.3. Stationäre Behandlungstage

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede der Anzahl der stationären Behandlungstage zwischen den Randomisierungsgruppen gefunden ($p=0,620$; $p=0,958$). Es zeigte sich allerdings die Tendenz hin zu weniger stationären Behandlungstagen in den Trainingsgruppen. Im Median wurden in den Interventionsgruppen weniger stationäre Behandlungstage (Sensomotoriktraining: 1 Tag, Vibrationstraining: 4 Tage) als in der Kontrollgruppe (5,5 Tage) verzeichnet. In anderen Studien wurde beschrieben, dass Patienten mit einer Polyneuropathie nach Ende einer Chemotherapie signifikant häufiger im Krankenhaus aufgenommen wurden als Patienten ohne eine Polyneuropathie^{9,10}.

Es ist eine Limitation dieser Dissertation, dass die stationären Behandlungstage als einziger gesundheitsökonomischer Faktor berücksichtigt wurden. Da die direkten Auswirkungen einer CIPN in der Regel keine stationäre Behandlung erfordern, könnten in zukünftigen klinischen Studien die ambulanten Arztbesuche oder Kosten für Medikamente erfasst werden, um den gesundheitsökonomischen Einfluss der CIPN besser zu erfassen. In anderen Studien wurde bereits gezeigt, dass die Anzahl ambulanter Arztbesuche bei Patienten mit einer Polyneuropathie nach Beendigung einer Chemotherapie signifikant höher lag^{9,10}. Auch die gesundheitsökonomischen Aspekte indirekter Auswirkungen einer CIPN, wie einer erhöhten Sturzgefahr^{67,68}, sollten berücksichtigt werden.

Es zeigte sich weiterhin keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der stationären Behandlungstage und den Dosisreduktionen ($p=0,921$). Die stationären Behandlungstage wurden über die Dauer der Chemotherapie und darüber hinaus bis zum Messzeitpunkt T2 dokumentiert. Dieser Zeitraum war möglicherweise zu kurz, um einen statistisch signifikanten Zusammenhang der stationären Behandlungstage mit eventuellen Dosisreduktionen während der Chemotherapie zu erfassen. In zukünftigen Studien sollte daher ein längerer Beobachtungszeitraum gewählt werden.

5.3.4. Auswirkung der Dosisreduktionen auf die klinischen Ergebnisse

Ein signifikanter Einfluss der Dosisreduktionen der Chemotherapie auf die klinischen Ergebnisse konnte in der STOP-Studie nicht festgestellt werden. Zwar wurden in der Sensomotorikgruppe signifikant weniger Dosisreduktionen erfasst, die Anzahl an Rezidiven und Progressen sowie die Anzahl der stationären Behandlungstage zeigten aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Randomisierungsgruppen. Die Mortalität konnte in beiden Interventionsgruppen zwar signifikant gesenkt werden, es zeigte sich aber keine Korrelation mit einer niedrigeren Anzahl an Dosisreduktionen. Einen wichtigen Einfluss auf die Wirksamkeit der Chemotherapie hat die relative Dosisintensität, also die verabreichten Einheiten der Chemotherapie je Einheit Zeit²⁴. Die relative Dosisintensität wurde aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten in der vorliegenden Studie nicht berechnet, dies könnte in zukünftigen Studien ergänzt werden. In einer Studie aus dem Jahr 1995 wurden Probanden mit einer Tumorerkrankung der Brust, die eine adjuvante Chemotherapie mit den Substanzen Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil erhalten haben, über 20 Jahre beobachtet¹⁵⁶. Eine relative Dosisintensität ≥ 85 % der Chemotherapie verbesserte die gesamte Überlebenszeit sowie das rezidivfreie Überleben signifikant. Die schlechtesten Ergebnisse zeigten Probanden mit einer relativen Dosisintensität < 65 %¹⁵⁶. Aktuellere onkologische Studien bestätigen die signifikant niedrigere Mortalität bei einer relativen Dosisintensität $\geq 85\%$ für die Substanz Vincristin²⁵ und die Gruppe der Anthrazykline²⁷ sowie ein signifikant niedrigeres Risiko eines frühen Rezidivs bei einer relativen Dosisintensität $\geq 60\%$ der Substanz Oxaliplatin²⁶. In anderen Trainingsstudien zur CIPN, bei denen die Auswirkung auf die Dosis

der Chemotherapie betrachtet wurde, wurde daher eine klinisch relevante Schwellendosis $\geq 85\%$ der Chemotherapie als Endpunkt definiert ^{17,28}. Die klinischen Ergebnisse der vorliegenden Dissertation zeigen vermutlich keine signifikante Korrelation mit den Dosisreduktionen, weil die relative Dosisintensität noch ausreichend war oder eine relevante Schwellendosis häufig noch erreicht worden ist. In zukünftigen Studien sollte daher die relative Dosisintensität berechnet werden, um differenziertere Aussagen treffen zu können.

5.3.5. Auswirkung der Interventionen auf die klinischen Ergebnisse

Die derzeitige Studienlage lässt darauf schließen, dass Sport- und Bewegungstherapie ein vielfältiges Potenzial als Supportivtherapie onkologischer Patienten bietet ¹⁵⁷.

Unterschiedliche Mechanismen der Interaktion zwischen körperlicher Aktivität und verschiedener Tumorerkrankungen beziehungsweise Chemotherapeutika werden derzeit diskutiert. Die umfassende Darstellung aller möglichen Mechanismen würde den Umfang dieser Dissertation übersteigen, dennoch soll ein Überblick erfolgen.

Der positive Effekt körperlicher Aktivität auf Adipositas führt zu zahlreichen weiteren Veränderungen im Körper, zum Beispiel verminderte Insulinspiegel, veränderte Konzentrationen verschiedener Cytokine und Adipokine und Verminderung zirkulierender Sexualhormone ¹⁵⁸. Körperliche Aktivität vermindert zudem die Produktion des möglicherweise karzinogen wirkenden Prostaglandin E2 ¹⁵⁹ und kann die Kapazität des Körpers, schädigendem oxidativen Stress entgegenzuwirken, steigern ¹⁶⁰. Insulin und Insulin-like growth factor können das Tumorwachstum durch ihre anabole Wirkung beschleunigen ¹⁶¹, während körperliche Aktivität den Insulinspiegel senkt ¹⁶² und damit das Tumorwachstum verlangsamen könnte. Proinflammatorische Biomarker, wie Interleukin 6, C-reaktives Protein und Tumornekrose Faktor α korrelieren mit einer höheren tumorbedingten Mortalität ¹⁶³, während körperliche Aktivität über eine Senkung dieser Entzündungsparameter antiinflammatorisch wirken kann ¹⁶⁴. Auch dem körpereigenen Immunsystem könnte eine tragende Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf von Tumorerkrankungen zukommen ¹⁶⁵. Körperliche Aktivität kann das Immunsystem zum Beispiel über die veränderte Konzentration natürlicher Killerzellen ^{166,167} positiv beeinflussen. Zudem wirkt sich Bewegung auch auf die psychische Gesundheit aus ^{121,122}, was wiederum andere positive Effekte begünstigen kann. Ein weiterer Aspekt ist der soziale Einfluss von Trainingsprogrammen. Es wurde festgestellt, dass soziale Isolation und Einsamkeit die Mortalität älterer Probanden erhöhen ¹⁶⁸. Onkologische Patienten könnten von einem regelmäßigen Trainingsprogramm auch unter dem Aspekt gesteigerter sozialer Interaktionen profitieren. Es ist zuletzt nicht auszuschließen, dass ein Placebo-Effekt die Ergebnisse der STOP-Studie mitbeeinflusst hat ¹²³.

5.4. Ausblick

Die vorliegenden Ergebnisse sind vereinbar mit der Hypothese, dass ein sensomotorisches Training die protokollgemäße Durchführung einer Chemotherapie begünstigt. Weitere Studien mit größerer Fallzahl sollten untersuchen, welche klinischen Vorteile sich für die Patienten daraus ergeben. Es ist überraschend, dass die verringerte Anzahl der Dosisreduktionen in der vorliegenden Studie nicht mit den klinischen Ergebnissen korrelierte. In zukünftigen Studien sollte die relative Dosisintensität mitberücksichtigt werden. Es sollte insbesondere untersucht werden, ob mithilfe eines sensomotorischen Trainings eine im Studiendesign definierte Schwellendosis der Chemotherapie häufiger erreicht wird. Es ist zu vermuten, dass sich daraus klinisch relevante Vorteile für die Patienten ergeben^{25,27,156}. Als zusätzlicher klinischer Parameter könnte die Tumoransprechrage objektiv mithilfe der RECIST Kriterien erhoben werden¹⁴⁶.

Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass mittels eines chemotherapiebegleitenden Vibrations- oder Sensomotoriktrainings die allgemeine Mortalität onkologischer Patienten gesenkt werden kann, wie für andere Trainingsformen und allgemein für gesteigerte physische Aktivität bereits in zahlreichen Studien berichtet wurde¹⁴⁹⁻¹⁵³. Dieses Ergebnis ist von großer klinischer Bedeutung. Patienten unter einer neurotoxischen Chemotherapie scheinen insbesondere von einem sensomotorischen Training neben den zu vermutenden positiven neurologischen Interaktionen auch aufgrund der Steigerung physischer Aktivität profitieren zu können. Damit könnte diese Form des Trainings anderen Trainingsformen ohne neurophysiologische Komponente überlegen sein.

In der vorliegenden Studie wurde jede Trainingseinheit einzeln unter professioneller Anleitung durchgeführt. Als klinischer Standard ist dieses Konzept aus Kostengründen vermutlich nicht umsetzbar. Es sollte daher untersucht werden, ob mittels anderer Trainingsformate, zum Beispiel Gruppenkursen oder digitalen Kursen, vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können.

Die Forschung weist deutlich darauf hin, dass onkologische Patienten von körperlichen Trainingsprogrammen profitieren. Ein multidisziplinärer, internationaler Zusammenschluss verschiedener Experten auf dem Gebiet der Onkologie betont bereits den Stellenwert von Bewegung und Sport als Supportivtherapie onkologischer Patienten¹⁵⁷. Weitere Forschung ist nun notwendig, um den Nutzen verschiedener Trainingsprogramme zu vergleichen.

6. Literaturverzeichnis

1. Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014; **155**(12): 2461-2470.
2. Molassiotis A, Cheng HL, Lopez V, et al. Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy. *BMC Cancer* 2019; **19**(1): 132.
3. Ezendam NP, Pijlman B, Bhugwandass C, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of life among ovarian cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. *Gynecol Oncol* 2014; **135**(3): 510-517.
4. Ibrahim A, Hirschfeld S, Cohen MH, Griebel DJ, Williams GA, Pazdur R. FDA Drug Approval Summaries: Oxaliplatin. *Oncologist* 2004; **9**(1): 8-12.
5. Oerlemans S, Issa DE, van den Broek EC, et al. Health-related quality of life and persistent symptoms in relation to (R-)CHOP14, (R-)CHOP21, and other therapies among patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the population-based PHAROS-registry. *Ann Hematol* 2014; **93**(10): 1705-1715.
6. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; **72**(1): 7-33.
7. Beijers A, Mols F, Dercksen W, Driessen C, Vreugdenhil G. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and impact on quality of life 6 months after treatment with chemotherapy. *J Community Support Oncol* 2014; **12**(11): 401-406.
8. Flatters SJL, Dougherty PM, Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review. *Br J Anaesth* 2017; **119**(4): 737-749.
9. Pike CT, Birnbaum HG, Muehlenbein CE, Pohl GM, Natale RB. Healthcare costs and workloss burden of patients with chemotherapy-associated peripheral neuropathy in breast, ovarian, head and neck, and nonsmall cell lung cancer. *Chemother Res Pract*; **2012**: 913848.
10. Song X, Wilson KL, Kagan J, Panjabi S. Cost of peripheral neuropathy in patients receiving treatment for multiple myeloma: a US administrative claims analysis. *Ther Adv Hematol* 2019; **10**: 2040620719839025.
11. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; **38**(28): 3325-3348.
12. Selvy M, Pereira B, Kerckhove N, et al. Prevention, diagnosis and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a cross-sectional study of French oncologists' professional practices. *Support Care Cancer* 2021; **29**(7): 4033-4043.
13. Streckmann F, Kneis S, Leifert JA, et al. Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. *Ann Oncol* 2014; **25**(2): 493-499.
14. Streckmann F, Lehmann HC, Balke M, et al. Sensorimotor training and whole-body vibration training have the potential to reduce motor and sensory symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy—a randomized controlled pilot trial. *Support Care Cancer* 2019; **27**(7): 2471-2478.
15. Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2018; **26**(4): 1019-1028.
16. McCrary JM, Goldstein D, Sandler CX, et al. Exercise-based rehabilitation for cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* 2019; **27**(10): 3849-3857.
17. Müller J, Weiler M, Schneeweiss A, et al. Preventive effect of sensorimotor exercise and resistance training on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomised-controlled trial. *Br J Cancer* 2021; **125**(7): 955-965.

18. Schönsteiner SS, Bauder Mißbach H, Benner A, et al. A randomized exploratory phase 2 study in patients with chemotherapy-related peripheral neuropathy evaluating whole-body vibration training as adjunct to an integrated program including massage, passive mobilization and physical exercises. *Exp Hematol Oncol* 2017; **6**: 5.
19. Zimmer P, Trebing S, Timmers-Trebing U, et al. Eight-week, multimodal exercise counteracts a progress of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and improves balance and strength in metastasized colorectal cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2018; **26**(2): 615-624.
20. Cirillo M, Venturini M, Ciccarelli L, Coati F, Bortolami O, Verlati G. Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute—Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire. *Ann Oncol* 2009; **20**(12): 1929-1935.
21. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer 032/054OL. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/> (Zuletzt abgerufen am 10.01.2025).
22. Wasserheit C, Frazee A, Oratz R, et al. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in women with advanced breast cancer: an active regimen with limiting neurotoxicity. *J Clin Oncol* 1996; **14**(7): 1993-1999.
23. Bhatnagar B, Gilmore S, Golubeva O, et al. Chemotherapy dose reduction due to chemotherapy induced peripheral neuropathy in breast cancer patients receiving chemotherapy in the neoadjuvant or adjuvant settings: a single-center experience. *Springerplus* 2014; **3**: 366.
24. Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; **7**(1): 99-108.
25. Utsu Y, Takaishi K, Inagaki S, et al. Influence of dose reduction of vincristine in R-CHOP on outcomes of diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2016; **95**(1): 41-47.
26. Żok J, Bieńkowski M, Radecka B, Korniluk J, Adamowicz K, Duchnowska R. Impact of relative dose intensity of oxaliplatin in adjuvant therapy among stage III colon cancer patients on early recurrence: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2021; **21**(1): 529.
27. Liutkauskienė S, Grizas S, Jureniene K, Suipyte J, Statnickaitė A, Juozaityte E. Retrospective analysis of the impact of anthracycline dose reduction and chemotherapy delays on the outcomes of early breast cancer molecular subtypes. *BMC Cancer* 2018; **18**(1): 453.
28. Bland KA, Kirkham AA, Bovard J, et al. Effect of Exercise on Taxane Chemotherapy–Induced Peripheral Neuropathy in Women With Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Clin Breast Cancer* 2019; **19**(6): 411-422.
29. Hanewinkel R, Ikram MA, Van Doorn PA. Peripheral neuropathies. *Handb Clin Neurol* 2016; **138**: 263-282.
30. Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B. Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int* 2018; **115**(6): 83-90.
31. Hanewinkel R, Drenthen J, van Oijen M, Hofman A, van Doorn PA, Ikram MA. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology* 2016; **87**(18): 1892-1898.
32. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol* 2016; **31**(1): 5-20.
33. Visser NA, Notermans NC, Linssen RS, van den Berg LH, Vrancken AF. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology* 2015; **84**(3): 259-264.
34. Rudolph T, Farbu E. Hospital-referred polyneuropathies-causes, prevalences, clinical- and neurophysiological findings. *Eur J Neurol* 2007; **14**(6): 603-608.
35. Johannsen L, Smith T, Havsager AM, et al. Evaluation of patients with symptoms suggestive of chronic polyneuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2001; **3**(2): 47-52.
36. Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy: A Review. *JAMA Neurol* 2015; **72**(12): 1510-1518.

37. Heuß D, et al. Diagnostik bei Polyneuropathien, 2024, AWMF Registernummer 030/067. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Neurologie. <https://dgn.org/leitlinie/diagnostik-bei-polyneuropathien> (Zuletzt abgerufen am 10.01.2025).
38. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**(14): 977-986.
39. Collins MP, Hadden RD. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol* 2017; **13**(5): 302-316.
40. Price R, Smith D, Franklin G, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology* 2022; **98**(1): 31-43.
41. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; **14**(2): 162-173.
42. Thomas V, Körber J, Barth J, Ingel K. Klinische Relevanz und Therapie von therapieassoziierten Polyneuropathien bei Patienten mit Tumorerkrankungen, 2010. Mainz: Arbeitsgemeinschaft für Krebsbekämpfung. <https://www.argekrebnsnw.de/wp-content/uploads/PNP-Studie-Endfassung.pdf> (Zuletzt abgerufen am 10.01.2025).
43. Stillman M, Cata JP. Management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2006; **10**(4): 279-287.
44. Johnson C, Pankratz VS, Velazquez AI, et al. Candidate pathway-based genetic association study of platinum and platinum-taxane related toxicity in a cohort of primary lung cancer patients. *J Neurol Sci* 2015; **349**(1-2): 124-128.
45. Hiramoto S, Asano H, Miyamoto T, Takegami M, Kawabata A. Risk factors and pharmacotherapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in paclitaxel-treated female cancer survivors: A retrospective study in Japan. *PLoS One* 2021; **16**(12): e0261473.
46. Brienza S, Vignoud J, Itzhaki M, Krikorian A. 933 Oxaliplatin (L-OHP®): Global safety in 682 patients (PTS). *Eur J Cancer* 1995; **31**(6): 194.
47. Storey DJ, Sakala M, McLean CM, et al. Capecitabine combined with oxaliplatin (CapOx) in clinical practice: how significant is peripheral neuropathy? *Ann Oncol* 2010; **21**(8): 1657-1661.
48. Legha SS. Vincristine neurotoxicity. Pathophysiology and management. *Med Toxicol* 1986; **1**(6): 421-427.
49. Verstappen CCP, Koeppen S, Heimans JJ, et al. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology* 2005; **64**(6): 1076.
50. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, Management, and Evaluation of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Semin Oncol* 2006; **33**(1): 15-49.
51. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013; **63**(6): 419-437.
52. Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev* 2014; **40**(7): 872-882.
53. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, 2nd Edn. Stuttgart: Thieme, 2016; 668.
54. McDonald ES, Randon KR, Knight A, Windebank AJ. Cisplatin preferentially binds to DNA in dorsal root ganglion neurons in vitro and in vivo: a potential mechanism for neurotoxicity. *Neurobiol Dis* 2005; **18**(2): 305-313.
55. Dzagnidze A, Katsarava Z, Makhlova J, et al. Repair Capacity for Platinum-DNA Adducts Determines the Severity of Cisplatin-Induced Peripheral Neuropathy. *J Neurosci* 2007; **27**(35): 9451.
56. Misset JL. Oxaliplatin in practice. *Br J Cancer* 1998; **77**(4): 4-7.
57. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie und Toxikologie, 1st Edn. Heidelberg: Springer, 2012; 742-743.
58. Moudi M, Go R, Yien CY, Nazre M. Vinca alkaloids. *Int J Prev Med* 2013; **4**(11): 1231-1235.
59. Himes RH. Interactions of the catharanthus (Vinca) alkaloids with tubulin and microtubules. *Pharmacol Ther* 1991; **51**(2): 257-267.

60. Silva A, Wang Q, Wang M, Ravula SK, Glass JD. Evidence for direct axonal toxicity in vincristine neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2006; **11**(3): 211-216.
61. Lobert S, Vulevic B, Correia JJ. Interaction of Vinca Alkaloids with Tubulin: A Comparison of Vinblastine, Vincristine, and Vinorelbine. *Biochemistry* 1996; **35**(21): 6806-6814.
62. Cavaletti G, Alberti P, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics. *Lancet Oncol* 2011; **12**(12): 1151-1161.
63. Canta A, Pozzi E, Carozzi VA. Mitochondrial Dysfunction in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). *Toxics* 2015; **3**(2): 198-223.
64. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002; **249**(1): 9-17.
65. Monfort SM, Pan X, Loprinzi CL, Lustberg MB, Chaudhari AMW. Impaired Postural Control and Altered Sensory Organization During Quiet Stance Following Neurotoxic Chemotherapy: A Preliminary Study. *Integr Cancer Ther* 2019; **18**: 1534735419828823.
66. Monfort SM, Pan X, Patrick R, et al. Gait, balance, and patient-reported outcomes during taxane-based chemotherapy in early-stage breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2017; **164**(1): 69-77.
67. Gewandter JS, Fan L, Magnuson A, et al. Falls and functional impairments in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study. *Support Care Cancer* 2013; **21**(7): 2059-2066.
68. Toftagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* 2012; **20**(3): 583-589.
69. Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: changes in axonal excitability precede development of neuropathy. *Brain* 2009; **132**(10): 2712-2723.
70. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; **18**(16): 2938-2947.
71. Wilson RH, Lehky T, Thomas RR, Quinn MG, Floeter MK, Grem JL. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. *J Clin Oncol* 2002; **20**(7): 1767-1774.
72. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. *Semin Oncol* 2003; **30**(4 Suppl 15): 5-13.
73. Boyette-Davis JA, Cata JP, Driver LC, et al. Persistent chemoneuropathy in patients receiving the plant alkaloids paclitaxel and vincristine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; **71**(3): 619-626.
74. Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Heimans JJ. Long term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neurooncol* 1993; **15**(1): 23-27.
75. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002; **249**(1): 9-17.
76. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity assessment: A critical revision of the currently available tools. *Eur J Cancer* 2010; **46**(3): 479-494.
77. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol* 2013; **24**(2): 454-462.
78. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, et al. The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. *J Peripher Nerv Syst* 2007; **12**(3): 210-215.
79. Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, et al. Total neuropathy score: validation and reliability study. *Neurology* 1999; **53**(8): 1660-1664.
80. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, et al. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: The QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer* 2005; **41**(8): 1135-1139.
81. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American

Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; **64**(2): 199-207.

82. Lehky TJ, Leonard GD, Wilson RH, Grem JL, Floeter MK. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: acute hyperexcitability and chronic neuropathy. *Muscle Nerve* 2004; **29**(3): 387-392.

83. Pietrangeli A, Leandri M, Terzoli E, Jandolo B, Garufi C. Persistence of high-dose oxaliplatin-induced neuropathy at long-term follow-up. *Eur Neurol* 2006; **56**(1): 13-16.

84. Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, Donehower RC, Cornblath DR. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1994; **35**(3): 304-311.

85. Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2010; **81**(7): 887-892.

86. Yarnitsky D. Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 1997; **20**(2): 198-204.

87. Alberti P, Rossi E, Cornblath DR, et al. Physician-assessed and patient-reported outcome measures in chemotherapy-induced sensory peripheral neurotoxicity: two sides of the same coin. *Ann Oncol* 2014; **25**(1): 257-264.

88. McCrary JM, Goldstein D, Boyle F, et al. Optimal clinical assessment strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a systematic review and Delphi survey. *Support Care Cancer* 2017; **25**(11): 3485-3493.

89. Majithia N, Temkin SM, Ruddy KJ, Beutler AS, Hershman DL, Loprinzi CL. National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons. *Support Care Cancer* 2016; **24**(3): 1439-1447.

90. Yang YH, Lin JK, Chen WS, et al. Duloxetine improves oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer: an open-label pilot study. *Support Care Cancer* 2012; **20**(7): 1491-1497.

91. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; **309**(13): 1359-1367.

92. Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. *Int J Clin Oncol* 2015; **20**(5): 866-871.

93. Meng J, Zhang Q, Yang C, Xiao L, Xue Z, Zhu J. Duloxetine, a Balanced Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, Improves Painful Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibiting Activation of p38 MAPK and NF- κ B. *Front Pharmacol* 2019; **10**: 365.

94. Osani MC, Bannuru RR. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Intern Med* 2019; **34**(5): 966-973.

95. Hou S, Huh B, Kim HK, Kim KH, Abdi S. Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and Recommendations. *Pain Physician* 2018; **21**(6): 571-592.

96. Argenta PA, Ballman KV, Geller MA, et al. The effect of photobiomodulation on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized, sham-controlled clinical trial. *Gynecol Oncol* 2017; **144**(1): 159-166.

97. Svensson M, Lexell J, Deierborg T. Effects of Physical Exercise on Neuroinflammation, Neuroplasticity, Neurodegeneration, and Behavior: What We Can Learn From Animal Models in Clinical Settings. *Neurorehabil Neural Repair* 2015; **29**(6): 577-589.

98. Cohen AD, Tillerson JL, Smith AD, Schallert T, Zigmond MJ. Neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopamine-treated rats: possible role of GDNF. *J Neurochem* 2003; **85**(2): 299-305.

99. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002; **25**(6): 295-301.

100. Wu SY, Wang TF, Yu L, et al. Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. *Brain Behav Immun* 2011; **25**(1): 135-146.

101. Liu W, Sheng H, Xu Y, Liu Y, Lu J, Ni X. Swimming exercise ameliorates depression-like behavior in chronically stressed rats: relevant to proinflammatory cytokines andIDO activation. *Behav Brain Res* 2013; **242**: 110-116.

102. Nichol KE, Poon WW, Parachikova AI, Cribbs DH, Glabe CG, Cotman CW. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *J Neuroinflammation* 2008; **5**: 13.
103. Petersen AM, Pedersen BK. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol* 2006; **57**(Suppl 10): 43-51.
104. Ma Y, He M, Qiang L. Exercise Therapy Downregulates the Overexpression of TLR4, TLR2, MyD88 and NF- κ B after Cerebral Ischemia in Rats. *Int J Mol Sci* 2013; **14**(2): 3718-3733.
105. Sung YH, Kim SC, Hong HP, et al. Treadmill exercise ameliorates dopaminergic neuronal loss through suppressing microglial activation in Parkinson's disease mice. *Life Sci* 2012; **91**(25-26): 1309-1316.
106. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011; **11**(9): 607-615.
107. Qian L, Wu HM, Chen SH, et al. β 2-adrenergic receptor activation prevents rodent dopaminergic neurotoxicity by inhibiting microglia via a novel signaling pathway. *J Immunol* 2011; **186**(7): 4443-4454.
108. Radom-Aizik S, Zaldivar FP, Jr., Haddad F, Cooper DM. Impact of brief exercise on circulating monocyte gene and microRNA expression: implications for atherosclerotic vascular disease. *Brain Behav Immun* 2014; **39**: 121-129.
109. Chung KH, Park SB, Streckmann F, et al. Mechanisms, Mediators, and Moderators of the Effects of Exercise on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Cancers (Basel)* 2022; **14**(5).
110. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci* 2019; **20**(6).
111. Kleckner IR, Jusko TA, Culakova E, et al. Longitudinal study of inflammatory, behavioral, clinical, and psychosocial risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* 2021; **189**(2): 521-532.
112. Wang XM, Lehky TJ, Brell JM, Dorsey SG. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine* 2012; **59**(1): 3-9.
113. Boland EG, Selvarajah D, Hunter M, et al. Central pain processing in chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a functional magnetic resonance imaging study. *PLoS One* 2014; **9**(5): e96474.
114. Khalsa SS, Adolphs R, Cameron OG, et al. Interoception and Mental Health: A Roadmap. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018; **3**(6): 501-513.
115. Kleckner I, Gewandter JS, Heckler CE, et al. The effect of structured exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): A role for interoceptive brain circuitry. *J Clin Oncol* 2019; **37**(Suppl 15): 11590.
116. Steib K, Schäffner I, Jagasia R, Ebert B, Lie DC. Mitochondria modify exercise-induced development of stem cell-derived neurons in the adult brain. *J Neurosci* 2014; **34**(19): 6624-6633.
117. Sabatier MJ, Redmon N, Schwartz G, English AW. Treadmill training promotes axon regeneration in injured peripheral nerves. *Exp Neurol* 2008; **211**(2): 489-493.
118. Bobinski F, Martins DF, Bratti T, et al. Neuroprotective and neuroregenerative effects of low-intensity aerobic exercise on sciatic nerve crush injury in mice. *Neuroscience* 2011; **194**: 337-348.
119. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE, M KL, Graham TE, Smith AG. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; **1**(10): 844-849.
120. Lee KM, Jung D, Hwang H, et al. Pre-treatment anxiety is associated with persistent chemotherapy-induced peripheral neuropathy in women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Psychosom Res* 2018; **108**: 14-19.
121. Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci Biobehav Rev* 2019; **107**: 525-539.

122. Hughes D, Baum G, Jovanovic J, Carmack C, Greisinger A, Basen-Engquist K. An acute exercise session increases self-efficacy in sedentary endometrial cancer survivors and controls. *J Phys Act Health* 2010; **7**(6): 784-793.
123. Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci* 2015; **16**(7): 403-418.
124. Pearce A, Haas M, Viney R, et al. Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: A prospective cohort study. *PLoS One* 2017; **12**(10): e0184360.
125. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; **36**(Suppl 1): 11-14.
126. O'Quigley J, Pepe M, Fisher L. Continual reassessment method: a practical design for phase 1 clinical trials in cancer. *Biometrics* 1990; **46**(1): 33-48.
127. Jaehde U, Kloft C. Dosis-Individualisierung in der Krebs-Chemotherapie: Zytostatika maßgeschneidert dosieren. *Pharm Unserer Zeit* 2006; **35**(2): 150-156.
128. Streckmann F, Balke M, Lehmann HC, et al. The preventive effect of sensorimotor- and vibration exercises on the onset of Oxaliplatin- or vinca-alkaloid induced peripheral neuropathies - STOP. *BMC Cancer* 2018; **18**(1): 62.
129. Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 1975; **31**(1): 103-115.
130. Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2005; **55**(6): 368-376.
131. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* 2005; **365**(9454): 153-165.
132. Tripepi G, Chesnaye NC, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Intention to treat and per protocol analysis in clinical trials. *Nephrology (Carlton)* 2020; **25**(7): 513-517.
133. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; **62**(4): 220-241.
134. Schwenk M, Grewal GS, Holloway D, Muchna A, Garland L, Najafi B. Interactive Sensor-Based Balance Training in Older Cancer Patients with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Gerontology* 2016; **62**(5): 553-563.
135. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021; **19**(3): 141-154.
136. Prasanna T, Beith J, Kao S, Boyer M, McNeil CM. Dose modifications in adjuvant chemotherapy for solid organ malignancies: A systematic review of clinical trials. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018; **14**(3): 125-133.
137. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; **29**(11): 1465-1471.
138. Marshall S, Nishimura N, Inoue N, et al. Impact of Omission/Reduction of Vincristine From R-CHOP in Treatment of DLBCL. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; **21**(3): 162-169.
139. Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Heimans JJ. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neurooncol* 1993; **15**(1): 23-27.
140. Eng J. Sample size estimation: how many individuals should be studied? *Radiology* 2003; **227**(2): 309-313.
141. Group BDW. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; **69**(3): 89-95.
142. Kilickap S, Demirci U, Karadurmus N, Dogan M, Akinci B, Sendur MAN. Endpoints in oncology clinical trials. *J BUON* 2018; **23**(7): 1-6.
143. Villaruz LC, Socinski MA. The clinical viewpoint: definitions, limitations of RECIST, practical considerations of measurement. *Clin Cancer Res* 2013; **19**(10): 2629-2636.
144. Fiteni F, Westeel V, Pivot X, Borg C, Vernerey D, Bonnetain F. Endpoints in cancer clinical trials. *J Visc Surg* 2014; **151**(1): 17-22.
145. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; **21**(24): 4642-4649.

146. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; **45**(2): 228-247.
147. Carey K, Stefos T. Measuring inpatient and outpatient costs: a cost-function approach. *Health Care Financ Rev* 1992; **14**(2): 115-124.
148. Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Koskenvuo M. Relationship of Leisure-Time Physical Activity and Mortality The Finnish Twin Cohort. *JAMA* 1998; **279**(6): 440-444.
149. Arem H, Pfeiffer RM, Engels EA, et al. Pre- and postdiagnosis physical activity, television viewing, and mortality among patients with colorectal cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Clin Oncol* 2015; **33**(2): 180-188.
150. Bao PP, Zhao GM, Shu XO, et al. Modifiable Lifestyle Factors and Triple-negative Breast Cancer Survival: A Population-based Prospective Study. *Epidemiology* 2015; **26**(6): 909-916.
151. Chen X, Lu W, Zheng W, et al. Exercise after diagnosis of breast cancer in association with survival. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; **4**(9): 1409-1418.
152. Inoue-Choi M, Robien K, Lazovich D. Adherence to the WCRF/AICR guidelines for cancer prevention is associated with lower mortality among older female cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; **22**(5): 792-802.
153. Lee IM, Wolin KY, Freeman SE, Sattlemair J, Sesso HD. Physical activity and survival after cancer diagnosis in men. *J Phys Act Health* 2014; **11**(1): 85-90.
154. Courneya KS, Segal RJ, McKenzie DC, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc* 2014; **46**(9): 1744-1751.
155. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of Physical Activity on Cancer Recurrence and Survival in Patients With Stage III Colon Cancer: Findings From CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006; **24**(22): 3535-3541.
156. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer — The Results of 20 Years of Follow-up. *N Engl J Med* 1995; **332**(14): 901-906.
157. 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**(11): 2375-2390.
158. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; **8**(3): 205-211.
159. Martínez ME, Heddens D, Earnest DL, et al. Physical Activity, Body Mass Index, and Prostaglandin E 2 Levels in Rectal Mucosa. *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**(11): 950-953.
160. Meijer EP, Goris AHC, Van Dongen LJ, Bast A, Westerterp KR. Exercise-Induced Oxidative Stress in Older Adults as a Function of Habitual Activity Level. *J Am Geriatr Soc* 2002; **50**(2): 349-353.
161. Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc* 2001; **60**(1): 91-106.
162. Frank LL, Sorensen BE, Yasui Y, et al. Effects of Exercise on Metabolic Risk Variables in Overweight Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *Obes Res* 2005; **13**(3): 615-625.
163. Il'yasova D, Colbert LH, Harris TB, et al. Circulating Levels of Inflammatory Markers and Cancer Risk in the Health Aging and Body Composition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**(10): 2413-2418.
164. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Rimm EB. Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obes Res* 2003; **11**(9): 1055-1064.
165. Jakóbsiak M, Lasek W, Gołab J. Natural mechanisms protecting against cancer. *Immunol Lett* 2003; **90**(2): 103-122.
166. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR. Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *J Appl Physiol (1985)* 2005; **98**(4): 1534-1540.
167. Na YM, Kim MY, Kim YK, Ha YR, Yoon DS. Exercise therapy effect on natural killer cell cytotoxic activity in stomach cancer patients after curative surgery. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; **81**(6): 777-779.

168. Steptoe A, Shankar A, Demakakos P, Wardle J. Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; **110**(15): 5797-5801.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1. ANZAHL DER IN PUBMED AUFGEFÜHRTEN VERÖFFENTLICHUNGEN PRO JAHR ZU DEM SUCHBEGRIFF „CHEMOTHERAPY-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY“ VON 1940 BIS 2022 (ABGERUFEN AM 25.11.2022).	13
ABBILDUNG 2. ABSOLUTE PROBANDENZAHLEN FÜR REKRUTIERUNG, RANDOMISIERUNG UND LOST TO FOLLOW UP/ DROP OUT. DARSTELLUNG MITTELS FLUSSDIAGRAMM.	35
ABBILDUNG 3. DARSTELLUNG DER ALTERSSTRUKTUR DER PROBANDEN IN JAHREN BEI STUDIENBEGINN MITTELS BOXPLOTS ($P=0,382$).	36
ABBILDUNG 4. RELATIVE ANZAHL DER BEKANNTEN FÄLLE (%) IN DEN EINZELNEN RANDOMISIERUNGSGRUPPEN, IN DENEN DIE DOSIS REDUZIERT WURDE ($P=0,045$). FEHLERBALKEN: 95 %-KONFIDENZINTERVALLE: KONTROLLGRUPPE [32,5 %; 63,3 %], SENSOMOTORIKGRUPPE [13,6 %; 39,6 %], VIBRATIONSGRUPPE [30,9 %; 60,9 %].	41
ABBILDUNG 5. BOXPLOTS ZUR DARSTELLUNG DER Zyklen (N), IN DENEN DIE DOSIS DER NEUROTOXISCHEN SUBSTANZ IN DEN EINZELNEN RANDOMISIERUNGSGRUPPEN ERSTMALIG REDUZIERT WURDE ($P=0,697$).	41
ABBILDUNG 6. DARSTELLUNG DES ALTERS DER PROBANDEN BEI STUDIENBEGINN, BEI DENEN EINE DOSISREDUKTION DER NEUROTOXISCHEN SUBSTANZ ERFOLGT IST VERSUS DES ALTERS DER PROBANDEN, BEI DENEN KEINE DOSISREDUKTION ERFOLGT IST, MITTELS BOXPLOT ($P=0,043$).	43
ABBILDUNG 7. RELATIVE ANZAHL DER BEKANNTEN FÄLLE IN DEN EINZELNEN SUBSTANZGRUPPEN, IN DENEN DIE DOSIS REDUZIERT WURDE (%). FEHLERBALKEN: 95 %-KONFIDENZINTERVALLE: OXALIPLATIN [37,8 %; 65,7 %], VINCAALKALOIDE [21,3 %; 42,0 %].	44
ABBILDUNG 8. ÜBERLEBENSZEITKURVEN DER RANDOMISIERUNGSGRUPPEN. AUFTRAGUNG DER ÜBERLEBENSRATE GEGEN DIE TAGE VON RANDOMISIERUNG BIS ZUR AKTENSICHTUNG (ZENSIERUNG) ODER BIS ZUM TOD ($P=0,020$). KONTROLLE:SENSOMOTORIK $P=0,038$. KONTROLLE:VIBRATION $P=0,025$.	47
ABBILDUNG 9. ÜBERLEBENSZEITKURVEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG EINER ERFOLGTEN DOSISREDUKTIONEN. AUFTRAGUNG DER ÜBERLEBENSRATE GEGEN DIE TAGE VON RANDOMISIERUNG BIS ZUM ZEITPUNKT DER AKTENSICHTUNG (ZENSIERUNG) ODER BIS ZUM TOD ($P=0,710$).	48
ABBILDUNG 10. DARSTELLUNG DER EREIGNISFREIEN ÜBERLEBENSraten FÜR DIE RANDOMISIERUNGSGRUPPEN. AUFTRAGUNG DER EREIGNISFREIEN ÜBERLEBENSZEIT IN MONATEN BIS ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS (ZENSIERUNG) ($P=0,506$).	49
ABBILDUNG 11. DARSTELLUNG DER ABSOLUTEN ANZAHL DER STATIONÄREN BEHANDLUNGSTAGE (N) IN DEN RANDOMISIERUNGSGRUPPEN MITTELS BOXPLOTS. EXTREME AUSREIßER SIND MIT EINEM STERN MARKIERT ($P=0,381$).	51

7.2. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1. EINSCHLUSSKRITERIEN UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STOP-STUDIE.	30
TABELLE 2. GESCHLECHTERVERTEILUNG IN DEN RANDOMISIERUNGSGRUPPEN (P=0,432). PROZENTWERTE ZEILENWEISE.	37
TABELLE 3. FAMILIENSTAND DER PROBANDEN. PROZENTWERTE SPALTENWEISE.	37
TABELLE 4. ANZAHL DER AKTUELL BERUFSTÄTIGEN PROBANDEN. PROZENTWERTE SPALTENWEISE.	37
TABELLE 5. HÖCHSTER ERREICHTER AKADEMISCHER ABSCHLUSS. PROZENTWERTE SPALTENWEISE.	37
TABELLE 6. DARSTELLUNG DER ANZAHL REKRUTierter PROBANDEN AUS DEN MEDIZINISCHEN VERSORGUNGSZENTREN. PROZENTWERTE SPALTENWEISE.	38
TABELLE 7. VERTEILUNG DER NEUROTOXISCHEN SUBSTANZEN IN DEN RANDOMISIERUNGSGRUPPEN (P=0,941). PROZENTWERTE ZEILENWEISE.	38
TABELLE 8. ANZAHL UND HÄUFIGKEITEN DER AUFNAHMEDIAGNOSEN IN DER STUDIE. PROZENTWERTE ZEILENWEISE.	39
TABELLE 9. VERTEILUNG DER INITIALEN ANN-ARBOR-STADIEN (P=0,108). PROZENTWERTE ZEILENWEISE.	39
TABELLE 10. VERTEILUNG DER INITIALEN UICC STADIEN (P=0,269). PROZENTWERTE ZEILENWEISE.	40
TABELLE 11. ANZAHL AN DOSISREDUKTIONEN DER NEUROTOXISCHEN SUBSTANZEN (P=0,045). SENSOMOTORIKGRUPPE:KONTROLLGRUPPE P=0,023. SENSOMOTORIKGRUPPE:VIBRATIONSGRUPPE P=0,036. VIBRATIONSGRUPPE:KONTROLLGRUPPE P=0,844). PROZENTWERTE ZEILENWEISE.	40
TABELLE 12. MAXIMALER PROZENTWERT, AUF DEN DIE DOSIS DER NEUROTOXISCHEN SUBSTANZ ÜBER DIE GESAMTE THERAPIEDAUER IN EINEM ZYKLUS MAXIMAL REDUZIERT WURDE (P=0,172).	42
TABELLE 13. DOSISREDUKTIONEN DER NEUROTOXISCHEN SUBSTANZEN BEI MÄNNERN VERSUS BEI FRAUEN (P=0,459). PROZENTWERTE ZEILENWEISE.	43
TABELLE 14. HÄUFIGKEIT DER DOSISREDUKTIONEN. VERGLEICH DER SUBSTANZGRUPPEN. PROZENTWERTE ZEILENWEISE.	44
TABELLE 15. HÄUFIGKEIT DER DOSISREDUKTIONEN IN DEN RANDOMISIERUNGSGRUPPEN DER PROBANDEN, DIE OXALIPLATIN ERHALTEN HABEN (P=0,088). PROZENTWERTE ZEILENWEISE.	45
TABELLE 16. HÄUFIGKEIT DER DOSISREDUKTIONEN IN DEN RANDOMISIERUNGSGRUPPEN DER PROBANDEN, DIE VINCAALKALOIDE ERHALTEN HABEN (P=0,334). PROZENTWERTE ZEILENWEISE.	45
TABELLE 17. ANZAHL DER PROBANDEN DIE IN DEN RANDOMISIERUNGSGRUPPEN VERSTORBEN SIND. PROZENTWERTE ZEILENWEISE.	46
TABELLE 18. MITTELWERTE FÜR DIE TAGE BIS ZUM TOD DER PROBANDEN ODER BIS ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS SOWIE STANDARDFEHLER UND KONFIDENZINTERVALLE (P=0,020). KONTROLLGRUPPE:SENSOMOTORIKGRUPPE P=0,038, KONTROLLGRUPPE:VIBRATIONSGRUPPE P=0,025).	46
TABELLE 19. MITTELWERTE FÜR DIE TAGE BIS ZUM TOD DER PROBANDEN BIS ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS SOWIE STANDARDFEHLER UND KONFIDENZINTERVALLE (P=0,710).	47
TABELLE 20. ANZAHL UND HÄUFIGKEITEN DER REZIDIVE UND PROGRESSE IN DEN RANDOMISIERUNGSGRUPPEN. PROZENTWERTE ZEILENWEISE (P=0,667).	48

TABELLE 21. STATISTISCH GESCHÄTZTE MITTELWERTE FÜR DIE EREIGNISFREIE ZEIT IN MONATEN BIS ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS (P=0,506).	49
TABELLE 22. DARSTELLUNG DER STATIONÄREN BEHANDLUNGSTAGE IN DEN RANDOMISIERUNGSGRUPPEN MITTELS MITTELWERT, MEDIAN, MINIMUM UND MAXIMUM (P=0,620 IM SHAPIRO-WILK-TEST. P=0,958 IN DER EINFAKTORIELLEN VARIANZANALYSE).	50
TABELLE 23. DARSTELLUNG DER STATIONÄREN BEHANDLUNGSTAGE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG EINER ERFOLGTEN DOSISREDUKTION DER CHEMOTHERAPIE (P=0,921).	51

7.3. Anhang 1: Patienteninformation



Patienteninformation

STOP- Studie

Studie zur Prävention der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie

Liebe Patientinnen und Patienten,

Ihre Krebserkrankung wird mit einer Chemotherapie behandelt, die mit höherer Wahrscheinlichkeit eine periphere Polyneuropathie auslösen kann. Dies ist eine Nebenwirkung, die ihre Nervenfasern, insbesondere in den Füßen und Händen, schädigt. Bislang fehlt dazu eine wirksame Therapieoption. Jedoch zeigten jüngere Erkenntnisse, dass Bewegungstherapie den Betroffenen helfen könnte. Um dies zu überprüfen, führt die Deutsche Sporthochschule Köln in Zusammenarbeit mit dem CIO Köln/Bonn im Uniklinikum Köln, der onkologischen Gemeinschaftspraxis am Sachsenring sowie dem St. Antonius Hospital in Eschweiler eine Studie durch, die wir Ihnen im Folgenden gerne vorstellen möchten:

Ziel der Studie

Wir möchten überprüfen, welche Bewegungsintervention den größten Effekt auf die Entstehung und den Verlauf einer Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie (CIPN) hat.

Was sind die Symptome einer Polyneuropathie?

Die PNP beginnt meist mit einem kribbelnden Gefühl in den Füßen (überwiegend am Großzehballen), eventuell auch in den Händen. Des Weiteren kann es zu Schmerzen, dem Verlust der Gleichgewichtskontrolle und Gangunsicherheit kommen und somit zu einem erhöhten Sturz- und Verletzungsrisiko. Das beeinträchtigt nicht nur Ihre Lebensqualität, sondern kann auch zu einer Dosisreduktion, Verzögerung oder sogar zum Abbruch der Therapie seitens des behandelnden Arztes führen.

Was erwartet mich in der Studie?

Bei der Teilnahme an dieser Studie werden Sie nach einem Zufallsprinzip in eine von drei Gruppen gelost. Gruppe 1 und Gruppe 2 führen mit Beginn der Chemotherapie ein Bewegungsprogramm durch. Die dritte Gruppe wird regelmäßig kontrolliert und erhält den medizinischen Klinikstandard. Im Anschluss an die Chemotherapie erhält Gruppe 3 die Möglichkeit an einer Bewegungstherapie ihrer Wahl teilzunehmen.

Gruppe 1 und Gruppe 2 erhalten zweimal pro Woche ein betreutes Bewegungsprogramm. Gruppe 1 führt ein Sensomotoriktraining (eine Art Gleichgewichtstraining) und Gruppe 2 ein Vibrationstraining (auf einer Vibrationsplatte) durch. Das Training ist nicht anstrengend und

findet 2x/Woche während der Chemotherapie statt. Die Trainingseinheiten dauern etwa 30 Minuten und können während der Woche von ihnen frei gewählt werden.

Alle Patienten werden zu Beginn und am Ende ihrer Therapie auf den neurologischen Status hin getestet. Hierzu wird eine kurze neurologische Testbatterie (~10min), sowie eine Neuroelektrographie (~10min) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine neurologische Untersuchung bei der Ihre Nervenfasern mittels Oberflächen Elektroden elektrisch stimuliert werden, um die Reizweiterleitung zu prüfen und gegebenenfalls eine Schädigung festzustellen. Um Ihre Gleichgewichtsfähigkeit zu bestimmen, werden verschiedene kurze motorische Tests durchgeführt (~10min), in der wir Ihre Standstabilität unter verschiedenen Bedingungen prüfen. Des Weiteren werden Sie gebeten Fragebögen auszufüllen (~15min). Insgesamt wird die Messung in etwa eine Stunde ihrer Zeit beanspruchen, und ist vollkommen schmerzfrei.

Alle Patienten werden regelmäßig auf die Symptome der Neuropathie hin beobachtet, um frühzeitig handeln zu können.

Warum sollte ich mitmachen?

Aufgrund Ihrer Chemotherapie haben Sie ein erhöhtes Risiko eine CIPN zu entwickeln. Es hat sich gezeigt, dass es wichtig ist, die Symptome der PNP rechtzeitig zu erkennen, um schnellstmöglich handeln zu können. In vorangegangenen Studien, konnten wir einen positiven Effekt sowohl durch Sensomotoriktraining als auch durch Vibrationstraining auf die Symptome der Neuropathie feststellen (Streckmann 2014). Damit leisten Sie einen entscheidenden Beitrag zur Wissenschaft, in dem Sie uns helfen, die Supportivtherapie zu verbessern und somit zukünftig die Lebensqualität von Krebspatienten zu verbessern.

Muss ich mit Komplikationen oder Nebenwirkungen rechnen?

Nein. Es sind keine Komplikationen oder Nebenwirkungen der Bewegungsinterventionen zu erwarten. Alle Messmethoden sind nicht invasiv und die Studie beeinflusst nicht Ihre medizinische Therapie.

Sie dürfen an der Studie teilnehmen, wenn Sie:

- >18Jahre alt sind
- Sie entweder mit Oxaliplatin oder einem Vinka-Alkaloid behandelt werden

Freiwilligkeit und Datenschutz

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und kann von Ihnen jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen werden. Ihre Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nur in anonymisierter bzw. codierter Form gespeichert um eine wissenschaftliche Auswertung zu ermöglichen. Ein Rückschluß auf ihre Person ist somit nicht möglich. Nur die Studienleitung und der Prüfarzt sind in der Lage, Ihre Person zu identifizieren. Im Falle einer Veröffentlichung der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls unter Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes gewährleistet. Die Untersuchung wurde von einer unabhängigen Ethikkommission beurteilt und genehmigt.

7.4. Anhang 2: Einverständniserklärung

Schriftliche Einverständniserklärung des Probanden zur Teilnahme an der Studie		
- Bitte lesen Sie dieses Formular sorgfältig durch. - Bitte fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wissen möchten.		
Titel der Studie: Der präventive Effekt von Sensomotorik- und Vibrationstraining auf Oxaliplatin- und Vinca-alkaloid-induzierte Polyneuropathie.		
Studienleitung Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin Abteilung Molekulare und Zelluläre Sportmedizin (Direktor: Prof. Dr. W. Bloch) Dr. Fiona Streckmann (AG Leitung: Dr. Freerk T. Baumann) Deutsche Sporthochschule Köln Am Sportpark Müngersdorf 6 50933 Köln Ort der Studie: CIO Köln/Bonn im Uniklinikum Köln (Dr.med. T. Elter) St.-Antonius-Hospital Eschweiler (Dr.med. P. Heinen) Gemeinschaftspraxis für Onkologie und Hämatologie am Sachsenring (Dr.med.H. T. Steinmetz)		
Wissenschaftlicher Mitarbeiter:		
Proband:	Name: Geburtsdatum:	Vorname:

- Ich wurde vom wissenschaftlichen Mitarbeiter mündlich und schriftlich über die Ziele und den Ablauf der Studie informiert.
- Ich habe die zur oben genannten Studie abgegebene schriftliche Probandinneninformation gelesen und verstanden. Meine Fragen in Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Studie sind mir zufriedenstellend beantwortet worden. Ich kann die schriftliche Patienteninformation behalten und erhalte eine Kopie meiner schriftlichen Einverständniserklärung.
- Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zu treffen.
- Ich bin einverstanden, dass zuständige Fachleute und Mitglieder der Ethikkommissionen zu Kontrollzwecken in meine Originaldaten Einsicht nehmen zu dürfen, jedoch unter strikter Einhaltung der Vertraulichkeit.
- Ich nehme an dieser Studie freiwillig teil. Ich kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Zustimmung zur Teilnahme widerrufen, ohne dass mir deswegen Nachteile entstehen.
- Ich bin mir bewusst, dass während der Studie die in der Patienteninformation genannten Anforderungen und Einschränkungen einzuhalten sind.

(Ort, Datum)	Unterschrift des Probanden
(Ort, Datum)	des wissenschaftlichen Mitarbeiters

Einverständniserklärung, Information und Einwilligung zum Datenschutz

Bei wissenschaftlichen Projekten werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser projektbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme folgende freiwillige Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieses Projektes von mir erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und zur wissenschaftlichen Auswertung in verschlüsselter Form (*numerischer Code*) weitergegeben werden an

Ich bin ausführlich über Inhalt, Ziele, Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite des Projektes

informiert worden. Ich habe Inhalt und Ziele verstanden. Meine Fragen sind beantwortet worden. Mit meiner Teilnahme bin ich einverstanden. Über das Recht, meine Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die Weiterbehandlung beenden zu können, bin ich ausführlich aufgeklärt worden. Ich akzeptiere die o. g. Sicherheits- und Teilnahmebedingungen und stimme einer Teilnahme zu.

Jeweils eine Kopie der Patienteninformation und -einverständniserklärung wurde mir ausgehändigt.

Datum

Unterschrift des Probanden

Datum

Unterschrift des wiss. Mitarbeiters

7.5. Anhang 3: Randomisierung

Randomisierung der Patienten der STOP-Studie

Datum:

Auszufüllen vom wissenschaftlichen Mitarbeiter im med. Zentrum:

Patienten- Initialen: ____ . ____

Geschlecht: m ☐ / w ☐

Geburtsdatum: ____ / ____ / ____

Neurotoxische Substanz:

☐ Oxaliplatin

☐ Vinca-Alkaloid

Entität: _____

**Auszufüllen vom wissenschaftlichen Mitarbeiter in der
Sporthochschule:**

Arm:

☐ Sensomotorik-Training

☐ Vibrations-Training

☐ Kontrollgruppe

Der Patient läuft nun unter folgender ID: _____

Datum, Unterschrift _____

7.6. Anhang 4: Aufnahmebogen

ID

Aufnahmebogen

1. Patienten-Initialen:

Geschlecht:

☐

nnlich

☐

blich

Geburtsdatum/Alter: __/__/__

__ __ Jahre

Diagnose: _____

Tumorstadium: T__N__M__

2. Geplante Therapie

Therapieschema:

Substanz				
Dosis/m ² KOF				

Anzahl der geplanten Zyklen : _____ von (D/M/J) __/__/__ bis (D/M/J) __/__/__

3. Strahlentherapie: ☐ nein ☐ ja von (D/M/J) __/__/__ bis (D/M/J) __/__/__

Dosis: _____ Gy / Lokalisation: _____

4. Einnahme anderer PNP-relevanter Medikamente

☐

nein

☐

ja, welche _____

5. Neurologische Anamnese

Sind bei Ihnen aktuell andere neurologische Diagnosen bekannt abgesehen von der

Polyneuropathie, wenn ja welche? _____

Haben Sie in der Vergangenheit an einer neurologischen Erkrankung gelitten, wenn ja an welcher?

6. andere Ursachen einer PNP:

Diabetes mellitus: nein ☐ ja (Ausschluss) ☐

Alkoholabusus: nein ☐ ja (Ausschluss) ☐

Andere Stoffwechselstörungen: nein ☐ ja (Ausschluss) ☐

Genetisch bedingte PNP: nein ☐ ja (Ausschluss) ☐

Andere ☐ nein ☐ ja (Ausschluss) ☐

7. Sozialanamnese

Familienstand _____

Höchster erreichter Abschluss _____

Erlerner Beruf _____

Aktuell arbeitstätig, wenn ja in welchen Beruf? _____

7.7. Anhang 5: Fragebogen Chemotherapie

ID

Nach der Therapie bzw. im Falle einer Veränderung oder Abbruch der med. Therapie

Feststellung einer PNP vor Therapieende: nein ☐ ja ☐

Beginn der PNP-Symptomatik: nach dem _____ Zyklus. Monat/Jahr: ____ / _____

Lokalisation: Füße: nein ☐ ja ☐ Hände: nein ☐ ja ☐

Erhalt der geplanten med. Therapie? nein ☐ ja ☐

Abweichungen:

Anzahl der geplanten Zyklen : _____ von (D/M/J) __/__/__ bis (D/M/J) __/__/__

Anzahl der durchgeführten Zyklen: _____

Dosisreduktion: nein ☐ ja , ☐ Substanz _____

Abbruch: nein ☐ ja, ☐ Substanz _____

Andere: _____

Erhalt PNP-relevanter Medikamente: nein ☐ ja, ☐ welche _____

Therapie der PNP:

Substanz				
Dosis				
Wie lange?	von bis	von bis	von bis	von bis

7.8. Anhang 6: Neurologischer Kurztest

Neurologisches Assessment: Klinscher Kurztest

Patienten ID _____

1. Sensibilität:

Taubheitsgefühl	0 _____ 10 Nie Sehr stark
Kribbeln	0 _____ 10 Nie Sehr stark
Schmerzen	0 _____ 10 Nie Sehr stark
Brennen	0 _____ 10 Nie Sehr stark

2. Reflexe:

		BSR	PSR	ASR
0	erloschen			
1	schwach			
2	mittellebhaft			
3	lebhaft			
4	gesteigert			

3. Kraftgrad:

		Füße	Unter-schenkel	Ober-schenkel
0	keine Aktivität			
1	Kontraktion ohne Bewegung			
2	Bew. unter Ausschaltung der Schwerkraft			
3	Bewegung gegen Schwerkraft			
4	Bewegung gegen Widerstand			
5	Volle Kraft			

4. Lagesinn / Propriozeption

	JA	NEIN
Stellung der Großzehe bei geschlossenen Augen erkannt		
Stellung des 2. Zehs bei geschlossenen Augen erkannt		

5. Vibrationsempfinden 0/8 – 8/8

	RECHTS	LINKS	
Großzehengrundgelenk			/8
Malleolus medialis			/8
Patella			/8

6. Berührungsempfinden

Symmetrisch an beiden Seiten erhalten	
gestört	

7.9. Anhang 7: Gleichgewichtsmessung

Datum: _____ Messzeitpunkt T-_____ Patienten ID _____

Messprotokoll:

- 3 Wiederholungen
- Dauer: 30sec.
- Pause zwischen den Wiederholungen 40sec. (mind. 20sec)
- Pause zwischen den Übungen 1min
- Fehlversuche werden im Protokoll mit FV gekennzeichnet, die Messung wird sofort abgebrochen

Gleichgewichtsmessung:

Versuch/ FV	Std. Ellipse Area	Rel. Pathlength	Abs. Pathlength	
Referenzmessung bipedal mit offenen Augen (Rom EO)	Nur 1x			
Bipedal mit geschlossenen Augen (RomEC)	1.			
	2.			
	3.			
Semi-tandem mit offenen Augen (SemTanEO)	1.			
	2.			
	3.			
Semi-tandem mit geschlossenen Augen (SemTanEC)	1.			
	2.			
	3.			
Monopodal mit offenen Augen (1L_EO)	1.			
	2.			
	3.			
Monopodal mit offenen Augen und Balance Pad (1L_EC)	1.			
	2.			
	3.			

7.10. Anhang 8: Trainingsprotokoll Vibrationstraining

Übungen der Interventionsgruppe „Vibrationstraining“, die Schwierigkeit der Übungen ist mit aufsteigender Nummerierung progredient:

1. Beidbeinstand: nur Vorfußbelastung, Arme an den Griffen
2. Beidbeinstand: nur Vorfußbelastung, Arme an die Hüfte
3. Beidbeinstand: Belastung auf dem ganzen Fuß, Arme an die Griffen
4. Beidbeinstand: Belastung auf dem ganzen Fuß, Arme an die Hüfte
5. Einbeinstand re/li: an den Griffen festhalten
6. Einbeinstand re/li: Arme frei zur Balance
7. Einbeinstand re/li: Arme an die Hüfte
8. Einbeinstand re/li: an den Griffen festhalten, Augen geschlossen
9. Einbeinstand re/li: Arme frei zur Balance, Augen geschlossen
10. Einbeinstand re/li: Arme an die Hüfte, Augen schließen
11. Beidbeinstand: Zehenstand, Arme an die Griffen, Augen geschlossen
12. Beidbeinstand: Zehenstand, Arme frei zur Balance, Augen geschlossen
13. Beidbeinstand: Zehenstand, Arme an die Hüfte, Augen geschlossen

7.11. Anhang 9: Trainingsprotokoll Sensomotoriktraining

Übungen der Interventionsgruppe „Sensomotoriktraining“, die Schwierigkeit der Übungen ist mit aufsteigender Nummerierung progredient:

1. Körperschwerpunktverlagerungen mit ausgestreckten Armen und offenen Augen
2. Körperschwerpunktverlagerungen mit anliegenden Armen und offenen Augen
3. Körperschwerpunktverlagerungen mit ausgestreckten Armen und geschlossenen Augen
4. Körperschwerpunktverlagerungen mit anliegenden Armen und geschlossenen Augen
5. Zehenspitzenstand mit offenen Augen
6. Fangen und Werfen eines Balles
7. Mit einem Ball den Körper umkreisen
8. Einbeinstand re/li mit ausgestreckten Armen und offenen Augen
9. Einbeinstand re/li mit anliegenden Armen und offenen Augen
10. Einbeinstand re/li mit ausgestreckten Armen und geschlossenen Augen
11. Einbeinstand re/li mit anliegenden Armen und geschlossenen Augen
12. Einbeinstand re/li mit ausgestreckten Armen und Achterkreisen des Spielbeins
13. Einbeinstand re/li mit anliegenden Armen und Achterkreisen des Spielbeins
14. Einbeinstand re/li mit ausgestreckten Armen, geschlossenen Augen und Achterkreisen des Spielbeins

15. Einbeinstand re/li mit anliegenden Armen, geschlossenen Augen und Achterkreisen des Spielbeins
16. Einbeinstand re/li einen Ball hin und her passen
17. Einbeinstand re/li einen Ball von rechts nach links übergeben
18. Einbeinstand re/li den Ball um den Körper kreisen lassen
19. Der Proband wird vom Studienleiter durch leichte Irritationen aus der Körperachse gebracht
20. Einbeinstand re/li mit geschlossenen Augen und den Kopf in den Nacken nehmen
21. Einbeinstand re/li zum Zehenstand
22. Zehenstand mit geschlossenen Augen

7.12. Anhang 10: Trainingsprotokoll Sensomotoriktraining: Untergrund

Varianz des Untergrundes im Sensomotoriktraining, die Intensität nimmt mit aufsteigender Nummerierung zu:

1. Stabiler, fester Untergrund
2. Etwas instabilerer Untergrund: Isomatte
3. Instabiler Untergrund: Airexmatte
4. Instabiler Untergrund: Breiter Therapiekreisel
5. Instabiler Untergrund: Kippbrett
6. Instabiler Untergrund: Therapiekreisel aus Holz

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Es liegen keine Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen vor.