

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Äußere Anwendungen zur Verbesserung der Tumor-assoziierten Fatigue  
bei Patient\*innen mit metastasierter Tumorerkrankung

Eine randomisierte klinische Pilotstudie

External applications to reduce cancer-related fatigue in patients with metastatic cancer

A randomized clinical pilot study

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Irina von Mackensen  
aus Bad Vilbel

Datum der Promotion: 30. Juni 2024

## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Ghadjar P, Stritter W, von Mackensen I, Mehrhof F, Foucré C, Ehrhardt VH, Beck M, Gebert P, Kalinauskaite G, Luchte JS, Stromberger C, Budach V, Eggert A, Seifert G. External application of liver compresses to reduce fatigue in patients with metastatic cancer undergoing radiation therapy, a randomized clinical trial. *Radiat Oncol*, 19. April 2021;16(1):76.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>16</b>
1.1 Tumor-assoziierte Fatigue .....	16
1.1.1 Pathogenese der TF .....	17
1.1.2 Diagnostik der TF und Abgrenzung zu psychiatrischen Erkrankungen ..	18
1.1.3 Erhebungsinstrumente zur TF .....	18
1.1.4 Therapien der TF.....	19
1.2 NHV&KIM Interventionen in der Onkologie .....	19
1.3 Hydrotherapie.....	21
1.3.1 Kompressen und Auflagen .....	21
1.3.2 Forschungsstand Kompressenanwendungen .....	22
1.3.3 Pflanzlicher Zusatz: Schafgarbe ( <i>Achillea millefolium</i> ) .....	23
1.4 Ziel der Arbeit.....	24
<b>2 Methoden</b> .....	<b>25</b>
2.1 Studienteilnehmende .....	25
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	25
2.1.2 Risiken.....	26
2.1.3 Studienabbruch .....	27
2.2 Studiendesign .....	27
2.2.1 Intervention: äußere Anwendungen .....	28
2.2.2 Materialien Schafgarbe-Leberkomresse.....	30
2.2.3 Zielparameter .....	31
2.2.3.1 <i>Primärer Endpunkt / Hauptzielparameter</i> .....	31
2.2.3.2 <i>Sekundäre Endpunkte / Nebenzielparameter</i> .....	31
2.2.4 Psychometrische Daten/Erhebungsinstrumente.....	31
2.2.4.1 <i>MFI-20</i> .....	32
2.2.4.2 <i>QLQ-C30</i> .....	32
2.2.4.3 <i>NCCN Distress-Thermometer</i> .....	34
2.2.4.4 <i>Visuelle Analogskalen</i> .....	34
2.2.4.5 <i>HRV-Messung</i> .....	35
2.3 Statistische Auswertung .....	35
2.3.1 Statistische Auswertung der Pilotstudie.....	36
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>37</b>
3.1 Studienverlauf .....	37
3.2 Stichprobencharakterisierung.....	39
3.3 MFI-20.....	40

3.4	EORTC QLQ-C30 .....	41
3.5	NCCN Distress-Thermometer .....	44
3.6	Visuelle Analogskalen .....	45
3.7	Auswertung der unerwünschten Ereignisse .....	46
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>47</b>
4.1	Darstellung der zentralen Ergebnisse .....	47
4.2	Diskussion der Probanden .....	48
4.3	TF und äußere Anwendungen.....	49
4.4	Diskussion der Methoden.....	51
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>Appendix</b> .....	<b>60</b>
6.1	MFI-20.....	60
6.2	EORTC QLQ-C30 .....	61
6.3	NCCN DT .....	62
6.4	VAS.....	63
6.5	Tabelle deskriptive Werte.....	64
<b>7</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>Anteilerklärung an erfolgten Publikationen</b> .....	<b>66</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>67</b>
<b>10</b>	<b>Publikationsliste</b> .....	<b>68</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>69</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Analysis of Covariance / Kovarianzanalyse
ANS	Autonomic Nervous System / autonomes Nervensystem
DT	Distress-Thermometer des NCCN
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
HPA-Achse	Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis / Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HRV	Herzratenvariabilität
IG	Interventionsgruppe
KG	Kontrollgruppe
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHV&KIM	Naturheilverfahren & Komplementäre und Integrativ Medizin
PRO	Patient-reported Outcome / Therapiebeurteilung aus Patientensicht
PROM	Patient-reported Outcome Measures / Instrumente zur Erfassung von Therapiebeurteilung aus Patientensicht
QoL	Quality of Life / Lebensqualität
RCT	Randomized Controlled Trial / randomisiert kontrollierte Studie
RT	Radiotherapie
SIO	Society for Integrative Oncology
SLK	Schafgarbe-Leberkomresse
TF	Tumor-assoziierte Fatigue
VAS	Visuelle Analogskalen

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Studiendesign.....	28
Abbildung 2: Vorbereitung und Anlage einer Schafgarbe-Leberkomresse.....	30
Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie bezogen auf Auswertung der psychometrischen Daten .....	38
Abbildung 4: Darstellung der Ergebnisse des MFI-20 .....	41
Abbildung 5: Darstellung der Ergebnisse des globalen Gesundheitszustands/Lebensqualität des QLQ-C30.....	43
Abbildung 6: Darstellung der Ergebnisse der psychosozialen Belastung des DT .....	44
Abbildung 7: Darstellung der Ergebnisse der VAS.....	46

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Patient*innencharakteristika .....	39
Tabelle 2:	Ergebnisse der Auswertung des MFI-20 .....	40
Tabelle 3:	Ergebnisse der Auswertung des QLQ-C30 .....	41
Tabelle 4:	Ergebnisse der Auswertung des DT .....	44
Tabelle 5:	Ergebnisse der Auswertung der VAS .....	45

## **Abstract**

### Hintergrund

Tumor-assoziierte Fatigue (TF) ist eine sehr häufige, die Lebensqualität einschränkende und bisher nicht adäquat therapierbare Begleiterscheinung bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Äußere Anwendungen haben eine lange Tradition in der naturheilkundlichen Medizin, komplementärmedizinisch sind sie bis heute regelmäßig Bestandteil von Therapiekonzepten. Für die Anwendung im onkologischen Bereich, vor allem im Nebenwirkungsmanagement gibt es positive Erfahrungswerte, es fehlen bisher kontrollierte Studien.

### Ziel

Ziel der Studie war es, die Auswirkung der wiederholten Anwendung von Schafgarbe-Leberkompressen auf die Symptomatik der TF, die Lebensqualität und die psychosoziale Belastung bei palliativen Patient\*innen mit metastasierter Tumorerkrankung unter Radiotherapie (RT) zu untersuchen sowie eine qualitative Analyse der Intervention anhand von selbstentwickelten visuellen Analogskalen (VAS) durchzuführen.

### Methoden

Es wurde eine randomisierte Pilotstudie bei Patient\*innen durchgeführt, die aufgrund einer metastasierten Tumorerkrankung eine stationäre palliative Bestrahlung erhielten und an TF litten. Es wurden Patient\*innen eingeschlossen, die während des Studienzeitraums aufgrund von cerebralen oder ossären Metastasen mit RT behandelt wurden. Die Proband\*innen der Interventionsgruppe erhielten über zwei Wochen täglich die äußere Anwendung. Zu vier Zeitpunkten wurden in beiden Gruppen psychometrische Daten mittels standardisierter Fragebögen zur Fatigue (MFI-20), der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und der psychosozialen Belastung (NCCN DT) sowie selbstentwickelte visuellen Analogskalen (VAS) zur qualitativen Analyse der Intervention erhoben.

### Ergebnisse

Es wurden zwischen September 2017 und August 2019 39 Patient\*innen in die Studie eingeschlossen, in die Auswertung gingen die Daten von 24 Proband\*innen (12 pro Gruppe) ein. Für den primären Studienendpunkt konnte eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue (Subskala „allgemeine Fatigue“ des MFI-20) zugunsten der Interventionsgruppe beobachtet werden. In der Subskala „reduzierte Motivation“ des MFI-20 zeigt



sich ein signifikanter Effekt in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, die drei weiteren Subskalen des MFI-20 tendieren in die gleiche Richtung. In der Auswertung des QLQ-C30 zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied im globalen Gesundheitszustand bzw. der Lebensqualität. Auch für die psychosoziale Belastung, gemessen anhand des DT, wurden keine eindeutigen Differenzen gemessen. In den VAS konnte für drei von sieben Symptomen eine signifikante Verbesserung bei der Interventionsgruppe beobachtet werden.

### Zusammenfassung

In der Interventionsgruppe konnte eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue und signifikante Besserung der Symptome Anspannung, Antriebslosigkeit und Motivation beobachtet werden. Aufgrund des Pilotcharakters der Untersuchung müssen die Ergebnisse in einer größeren randomisierten Studie bestätigt werden, um eindeutige Aussagen zur Wirkung von Schafgarbe-Leberkompressen treffen zu können.

## Background

Cancer related fatigue (CRF) is a very common concomitant for patients with malignant diseases. It limits the person's quality of life and up until now it is not possible to treat it adequately. External applications have a long tradition within the naturopathic field of medicine. As a part of complementary medicine, they make up a regular component of therapy concepts. Regarding the usage within the oncology field, especially in the side effect management, there are many positive experiences.

## Objective

The aim of that study was to examine the impact of the repeated usage of yarrow-liver compresses on the symptoms of TF, quality of life and psychosocial burden of palliative patients with metastatic tumor diseases under radiotherapy (RT). A qualitative analysis of the intervention using self-developed visual analogue scales (VAS) was created as well.

## Methods

A randomized pilot study was conducted in patients who received inpatient palliative radiation therapy due to metastatic tumor disease and suffered from TF. Patients who were treated for brain or bone metastases with RT during the study period were included. The subjects from the intervention group were treated daily with the external application for two weeks. At four points in time psychometric data was taken from both groups with the help of standardized questionnaires on fatigue (MFI-20), quality of life (EORTC QLQ-C30) and psychosocial stress (NCCN DT) as well as self-developed visual analogue scales (VAS) for the qualitative analysis of the intervention.

## Results

From September 2017 to August 2019, 39 patients were included in the study. The evaluation consists of collected data from 24 subjects (12 per group). For the primary study endpoint, a clinically relevant improvement in fatigue (subscale „general fatigue” of the MFI-20) in favor of the intervention group was observed. The subscale „reduced motivation” of the MFI-20 shows a significant effect within the intervention group. The evaluation of the QLQ-C30 and the DT showed no significant difference in the quality of life and the psychosocial burden. In the VAS a significant improvement for three out of seven symptoms of the intervention group were realized.

## Conclusions

Within the intervention group noticeable improvements regarding the fatigue as well as the symptoms tension, lack of drive and motivation were noticed. Due to the examination's pilot character the results must be approved by larger RCT studies in order to be able to give definite statements on the effect of yarrow liver compresses.

## **1 Einleitung**

Maligne Erkrankungen gehören zu den Haupttodesursachen in Deutschland und weltweit. Ein Viertel aller Todesfälle in Deutschland ist auf onkologische Erkrankungen zurückzuführen. Das Risiko, im Laufe des Lebens an Krebs zu erkranken, beträgt derzeit 42,6 Prozent für Frauen und 47,5 Prozent für Männer. Aufgrund der demografischen Entwicklung der Gesellschaft steigt die Gesamtzahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland (1).

Die Überlebenschancen sind aber aufgrund besserer Therapieoptionen und verbesserter Früherkennungsmaßnahmen insgesamt gestiegen, jedoch nicht ohne Nebenwirkungen (2). Infolgedessen ist das Management der Nebenwirkungen von onkologischen Erkrankungen und ihren Therapien sehr relevant. Je nach krebsspezifischer Behandlung können Nebenwirkungen sehr unterschiedlich sein. Neben Schmerzen und Übelkeit ist Tumor-assoziierte Fatigue (TF) eine der häufigsten Nebenwirkungen. Sie kann durch die Tumorerkrankung selbst und unter jeder Art von Antitumorthherapie auftreten.

### **1.1 Tumor-assoziierte Fatigue**

In den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und den erweiterten S3-Leitlinien Palliativmedizin (3) wird die Tumor-assoziierte Fatigue mit einem Anteil von 70 bis 90 % als häufigste Nebenwirkung bei Krebserkrankungen verzeichnet. Krebspatienten geben an, dass TF gravierendere Auswirkungen auf Aktivitäten des täglichen Lebens habe, als jedes andere krebs- und therapiebedingte Symptom, einschließlich Schmerzen, Übelkeit und Depression (4). Auch persistiert der Symptomkomplex der TF häufig noch viele Jahre nach beendeter Therapie (4). 20–34 % der Brustkrebsüberlebenden leiden auch 5–10 Jahre nach Beendigung der Therapie noch unter TF-Symptomen (5, 6).

Eine Definition der TF wird in den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (7) von 2018 versucht:

Tumor-assoziierte Fatigue ist ein beunruhigendes, anhaltendes subjektives Gefühl von körperlicher, emotionaler und/oder kognitiver Müdigkeit oder Erschöpfung, welches in Zusammenhang mit einer Krebserkrankung oder dessen Behandlung steht, nicht proportional zur vorherigen Aktivität ist und die allgemeine Funktionsfähigkeit beeinträchtigt. (7)

Die Energielosigkeit lässt sich durch Ruhe und Schlaf nicht bessern und ist unverhältnismäßig zum Aktivitätslevel. Die Betroffenen klagen unter anderem auch über Antriebslosigkeit und kognitive Störungen (8). Als Folgen stellen sich verringerte physische Aktivität, verminderte Konzentrationsfähigkeit, eingeschränkte Arbeitsfähigkeit sowie eine Beeinträchtigung sozialer Beziehungen und insgesamt eine reduzierte Lebensqualität ein (9). In den Leitlinien des NCCN zur TF werden sieben Faktoren benannt, die das Auftreten einer TF begünstigen können. Diese sind: Schmerzen, emotionaler Stress, Schlafstörungen, Anämie, Ernährungsmängel, verminderte Kondition und Komorbiditäten (10).

### **1.1.1 Pathogenese der TF**

Als Pathogenese der TF wird ein multifaktorielles Geschehen vermutet, dass durch demografische, psychosoziale, verhaltensbezogene und biologische Faktoren beeinflusst werden kann (11). Als ursächlich wird eine Kaskade von Ereignissen angenommen, die zu erhöhter pro-inflammatorischer Zytokinproduktion, Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse), metabolischen Dysregulationen, Störungen des zirkadianen Rhythmus und zu neuromuskulären Funktionsstörungen führt.

Einer der meistdiskutierten möglicherweise der TF zugrunde liegenden Mechanismen ist eine erhöhte Entzündungsaktivität (12). Bei Patient\*innen, die unter TF leiden, werden während und nach der Tumortherapie höhere Konzentrationen von pro-inflammatorischen Zytokinen im Blutplasma und eine signifikant höhere Anzahl von Zellen, die diese produzieren können (Monozyten, CD4+ T-Zellen und natürlichen Killerzellen) gemessen (13-17). Die Produktion von Entzündungsmediatoren kann durch Tumorzellen, durch Antitumortherapie oder durch psychischen Stress stimuliert werden (16). Hohe Zytokin-Level werden mit kognitiven Beeinträchtigungen und Depressionen bei Krebspatienten in Verbindung gebracht (18).

Als ein weiterer der TF zugrunde liegender Mechanismus wird eine Dysfunktion der HPA-Achse vermutet (11). Die HPA-Achse ist ein wichtiger Teil des neuroendokrinen Systems und steuert viele Körperprozesse wie Stimmung, Energieverbrauch, Schlaf und Immunfunktionen. Als Reaktion auf Stress wird über eine Hormonkaskade die Produktion von Cortisol in der Nebennierenrinde stimuliert. Die zirkadiane Cortisolausschüttung gilt als Marker für die Funktionalität der HPA-Achse. Krebspatienten, die an TF leiden, haben im Vergleich zu Patient\*innen ohne TF veränderte zirkadiane Cortisolprofile (11). Es liegen

Daten mit erhöhten abendlichen und erniedrigten morgendlichen Cortisolwerten sowie einer verringerten Glukokortikoidrezeptor-Sensitivität bei Patient\*innen mit TF vor (13, 19). Auch wird in der Literatur eine Beteiligung der HPA-Achse an der Genese der TF über eine Beeinflussung der Entzündungsaktivität diskutiert. Die HPA-Achse ist ein relevanter Regulator der Zytokinproduktion und kann starke antiinflammatorische Wirkung haben (13).

Veränderungen im autonomen Nervensystem (ANS) scheinen über eine erhöhte Sympathikusaktivität auch eine Rolle spielen zu können. Die Aktivität des sympathischen Nervensystems wird ebenfalls mit einer erhöhten Entzündungsaktivität in Verbindung gebracht (11).

### **1.1.2 Diagnostik der TF und Abgrenzung zu psychiatrischen Erkrankungen**

Es gibt einige Untersuchungen zur Korrelation mit psychiatrischen Erkrankungen, vor allem mit Depressionen und Angststörungen, da diese häufig im Rahmen einer TF auftreten; weil Fatigue auch ein häufiges Symptom einer Depression ist und es noch keine eindeutigen Diagnosekriterien zur Unterscheidung gibt, werden hier Überschneidungen vermutet (20).

Klassische Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) haben offenbar keine positive Auswirkung auf TF, was die Unterscheidung zwischen TF und Depression bei onkologischen Patient\*innen unterstützen kann (11).

Auch gibt es noch keine klare Abgrenzung zu anderen Formen der Fatigue. Zur Diagnostik gibt es einen Expertenkonsens darüber, dass TF als subjektives und komplexes/mehrdimensionales Phänomen nur durch Selbstauskunftsinstrumente (PRO) der Betroffenen zuverlässig gemessen werden kann (20). Es stehen bisher keine laborchemischen Parameter zur Erfassung der TF zur Verfügung.

### **1.1.3 Erhebungsinstrumente zur TF**

In den letzten 25 Jahren wurden verschiedene Fragebögen entwickelt, um TF zu diagnostizieren. Sie sollen aufgrund der multidimensionalen Natur der TF die Intensität der verschiedenen Dimensionen der Fatigue quantifizieren. Vermutet werden mindestens eine physische und mentale und bei den meisten Autoren auch eine emotionale Manifestation. Die Erhebungsinstrumente unterscheiden sich hinsichtlich ihrer psychometrischen

Eigenschaften, ihrem Aufbau sowie Tumorlokalisationen und Populationen, an denen sie getestet wurden (21).

Das Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) ist ein häufig eingesetztes Inventar, um TF zu messen. Seine Unterskala für allgemeine Fatigue kann als globaler Index für den Schweregrad einer TF dienen (12). Das MFI-20 hat gute psychometrische Eigenschaften in Bezug auf TF, dies wurde in diversen Untersuchungen bestätigt (22). Im deutschsprachigen Raum wird die deutsche Version des MFI-20 von Smets et al. genutzt (23).

#### **1.1.4 Therapien der TF**

Obwohl TF der häufigste Symptomkomplex bei Krebspatient\*innen ist, fehlen bis heute befriedigende Therapien. Dies ist wahrscheinlich bedingt durch die bisher nicht eindeutig geklärte und vermutlich hochkomplexe Genese. Es gibt eine Vielzahl von Interventionsansätzen wie körperliche Aktivität, psychosoziale und pharmakologische Interventionen sowie Interventionen aus dem Bereich der Naturheilverfahren und Komplementär- und Integrativmedizin (NHV&KIM). Es gibt bisher nur sehr wenige pharmakologische Optionen für die Behandlung von TF und nur begrenzte Evidenz für deren Wirksamkeit (12). Eindeutige Effekte gibt es bisher nur für unterstützende Maßnahmen wie Bewegung und körperliches Training (20). Daher überrascht es nicht, dass über 50 % der Krebspatienten NHV&KIM-Interventionen anwenden (24).

### **1.2 NHV&KIM Interventionen in der Onkologie**

Die Begriffskombination NHV&KIM soll hier nach dem Verständnis des *GMA-Ausschusses Integrative Medizin und Perspektivenpluralismus* (25) kurz erläutert werden:

#### ***Naturheilverfahren (NHV)***

Im deutschsprachigen Raum zählen dazu die fünf Säulen der klassischen Naturheilverfahren nach Sebastian Kneipp (Phyto-, Hydro-, Ordnungs-, Bewegungs- und Ernährungstherapie) sowie die nicht klassischen Naturheilverfahren.

#### ***Komplementäre Medizin (KM)***

Behandlungsverfahren, die ergänzend zur konventionellen Therapie eingesetzt werden können.

### ***Integrative Medizin (IM)***

Evidenzbasierte Form der Gesundheitsversorgung, die sich „aller geeigneten therapeutischen, präventiven, gesundheitsfördernden oder Lifestyle-Ansätze, Fachkräfte und Disziplinen des Gesundheitswesens“ (26) bedient.

Die Nachfrage nach und das Interesse an NHV&KIM-Interventionen ist in den letzten Jahren erheblich gestiegen (27). In der Onkologie werden NHV&KIM-Verfahren hauptsächlich für die Prävention oder die Behandlung von Nebenwirkungen der Antikrebstherapien von Patient\*innen in Anspruch genommen, gefolgt vom Einsatz zur Steigerung des Wohlbefindens. Die Zufriedenheit mit NHV&KIM-Therapien scheint unter Krebspatient\*innen generell sehr hoch zu sein (28).

Obwohl onkologische Patient\*innen ein hohes Interesse an NHV&KIM-Therapien haben, gibt es derzeit noch keine eindeutigen Evidenzen zu Behandlungsmethoden der TF aus dem Spektrum der NHV&KIM (29). Für einige Interventionen konnten positive Effekte gemessen werden. Eine RCT-Studie, die Akupunktur bei Brustkrebspatient\*innen untersucht, welche unter TF leiden, zeigt eindeutige Verbesserungen der physischen und mentalen Fatigue und eine Zunahme der Lebensqualität (30). Für Hypnose-Interventionen und für die Einnahme von Ginseng gibt es vielversprechende Ergebnisse (30).

Das systematische Review von Finnegan et al. zu NHV&KIM-Interventionen bei TF kommt zu dem Schluss, dass die Datenlage insgesamt dünn ist und die meisten Studien methodisch schwach und mit einem hohen Risiko für Verzerrungen behaftet sind – meist aufgrund geringer Anzahl an Studienteilnehmenden –, und dass es sich bisher bei der Mehrheit der Untersuchungen um Machbarkeitsstudien handelt (29).

Eine Therapieform der NHV&KIM ist die Hydrotherapie.



### **1.3 Hydrotherapie**

Als Hydrotherapie bezeichnet man Behandlungsmethoden, bei denen Wasser in allen verschiedenen Aggregatzuständen zur Anwendung kommt. Dazu gehören:

- Bäder
- Auflagen/Kompressen, Packungen
- Waschungen
- Güsse
- Dampfbäder

Die Ursprünge dieser Therapieform reichen bis in die Antike zurück (31). Obwohl der bekannte Pfarrer Sebastian Kneipp (1821–1897) nicht der erste Behandler mit Wassertherapie in Deutschland war, steht sein Name für die Anwendung warmen wie kalten Wassers zu Heilzwecken. Kneipp selbst gründete sein Wissen auf die Veröffentlichungen des schlesischen Arztes Dr. Johann Siegmund Hahn (1664–1742) und seiner Söhne (32).

Ende des 19. Jahrhunderts etablierte sich dann mit Wilhelm Winternitz an der von ihm mitgegründeten Wiener Poliklinik die Hydrotherapie im klinischen Umfeld. 1899 erhielt er, nachdem er sich im Bereich der Hydrotherapie habilitiert hatte, den offiziellen Lehrauftrag zur Erforschung dieser Behandlungsverfahren (33).

Mit Aufkommen der naturwissenschaftlich orientierten Medizin geriet die Hydrotherapie aus dem wissenschaftlichen Fokus. Heutzutage zählen hydrotherapeutische Interventionen zu den komplementären Heilmethoden und werden den klassischen Naturheilverfahren zugeordnet. In der anthroposophischen Medizin sind hydrotherapeutische Anwendungen nach wie vor fester Bestandteil von Therapiekonzepten.

Eine Therapieform der Hydrotherapie sind Kompressen und Auflagen.

#### **1.3.1 Kompressen und Auflagen**

Eine klassische Komresse nach Kneipp besteht aus drei Komponenten: Erstens die dem zu behandelnden Körperteil direkt aufliegende oder ihn umwickelnde feuchte Komresse mit anwendungsspezifisch temperiertem Wasser und ggf. einer Substanz. Darüber kommt eine abdeckende Komresse, damit keine Verdunstungskälte entsteht, und als äußerste Schicht ein Stoff, der das ganze Körperteil abdeckt und den Wärmeverlust verringern soll (34).

Die physiologische Reaktion auf eine warme Komresse umfasst eine Hyperämie der Haut, die über kutiviszerale Reflexe eine Durchblutungssteigerung der mit dem Hautsegment neural verbundenen inneren Organe auslöst (35).

Die Effekte von Kompressenanwendungen beruhen auf weiteren Komponenten, deren genaue Wirkmechanismen und ggf. Synergien bisher nicht im Detail untersucht sind. Berührung und die Effekte phytochemischer Wirkstoffe spielen eine Rolle. Die Komponente der pflanzlichen Extrakte ist ein erprobtes Erfahrungswissen, das teilweise auf langer traditioneller Anwendung beruht.

Temperatur stellt, mindestens über den oben beschriebenen Mechanismus, einen Teil der Wirkung auf den Organismus der Patient\*innen dar (36). Auch die Komponente der sozialen Interaktion scheint bereits für sich allein einen positiven Effekt auf die Patient\*innen zu haben (37).

Die vier vermuteten Wirkkomponenten sind also:

- sensomotorische Stimulation
- phytopharmakologische Wirkung der verwendeten Substanz
- psychogene Wirkung der Zuwendung
- physikalische Wirkung von Temperatur

### **1.3.2 Forschungsstand Kompressenanwendungen**

Zwar existieren vielfältige Berichte von Patient\*innen, welche Kompressenanwendungen subjektiv als wohltuend und als Steigerung ihrer Lebensqualität erleben, doch die klinische Studienlage ist dünn. Eine retrospektive Befragung zur Bewertung von äußeren Anwendungen im Allgemeinen in einem Akutspital in der Schweiz ergab, dass 70 % der Befragten eine deutliche Verbesserung ihres Gesundheitszustandes erlebten und die Mehrheit die Interventionen als subjektiv wirksam und erholsam einstufte (38).

Für die Anwendung bei entzündlichen Erkrankungen konnte in Bezug auf Knieschmerzen im Rahmen einer Osteoarthritis eine deutliche Schmerzreduktion durch warme Schlamm-packungen erzielt werden (39, 40).

Die Anwendung von warmen lumbalen und abdominalen Kompressen konnte die Aktivitäten des vegetativen Nervensystems gemessen anhand der Herzratenvariabilität (HRV) kurzfristig günstig beeinflussen (41, 42). Ähnliche Effekte der HRV hatten warme Ingwer-

bzw. Senfmehl-Kompressen, wenn auch ebenfalls nur von kurzer Dauer. Probanden berichteten zudem über ein starkes Gefühl der Entspannung (43).

Huber et al. haben an gesunden Probanden untersucht, ob warme abdominelle Kompressen zu einer Steigerung der Leberdurchblutung führen; dies konnte ihre Studie nicht bestätigen, es wird aber anhand ihrer Daten eine beschleunigte Exkretionsleistung der Leber vermutet (44).

Im onkologischen Bereich wird der Einsatz von Schafgarbe-Leberkompressen zur Steigerung des Wohlbefindens als therapiebegleitende Maßnahme mehrfach positiv erwähnt (37, 45, 46). Eine Einzelfallstudie berichtet von einer deutlichen Besserung der Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Appetitlosigkeit sowie Erbrechen und Geschmacksverlust, unter wiederholter Anwendung einer Schafgarbe-Leberkompressen (47).

### **1.3.3 Pflanzlicher Zusatz: Schafgarbe (*Achillea millefolium*)**

*Achillea millefolium* ist eine in der traditionellen Medizin häufig verwendete Pflanze. Heutzutage gibt es ein wachsendes Interesse an der Untersuchung ihrer bioaktiven Eigenschaften (48). Schafgarbe kommt in ca. 130 verschiedenen Arten und Sorten in Europa, Asien und Nordamerika vor (49). In Europa ist sie 2014 von der Europäischen Arzneibuchkommission als Heilpflanze aufgenommen worden. Sie gehört zur Familie der Korbblütler, arzneilich verwendet werden das Kraut und die Blüte (50-52).

In verschiedenen Untersuchungen konnten spasmolytische, antiphlogistische, antibakterielle, antivirale sowie stoffwechsel- und appetitanregende Effekte nachgewiesen werden (48, 53-56).

Experimentellen Untersuchungen deuten darauf hin, dass Flavonoide spasmolytische und Bitterstoffe (Dicaffeoylchinasäuren) choloretisch aktive Eigenschaften der Schafgarbe vermitteln. Zudem konnte in vitro eine Hemmung der neutrophilen Elastase beobachtet werden, einer Protease, die an Entzündungsprozessen beteiligt ist (55).

Eine experimentelle Studie an Tiermodellen zeigt blutdrucksenkende, kardiodepressive, vaso- und bronchodilatatorische Effekte durch ein Schafgarbe-Extrakt (57). Am Mausmodell konnte durch Rohextrakt von *Achillea millefolium* eine hepatoprotektive Wirkung gezeigt werden (58).

Anwendungsgebiete der Schafgarbe in der klassischen Phytotherapie und in der traditionellen asiatischen Medizin verweisen auf ihre antiinflammatorische und spasmolytische Wirkung bei gastrointestinalen Beschwerden sowie bei Lebererkrankungen (55, 59) (60).

Kontrollierte klinische Studien finden sich zur Anwendung von Schafgarbe als Tee bei Regelbeschwerden (61) sowie als Mundspüllösung bei Chemotherapie-induzierter Mukositis (62). In beiden Studien konnte eine Wirksamkeit auf die untersuchten Symptome gezeigt werden.

Schafgarbe wird in Form einer Schafgarbe-Leberkomresse sowohl zur Unterstützung der Entgiftungsfunktion der Leber während Chemo- und Strahlentherapie als auch bei depressiven Verstimmungen eingesetzt (45).

#### **1.4 Ziel der Arbeit**

In dieser Arbeit wird in einer kontrollierten Pilotstudie untersucht, ob bei unter TF leidenden palliativen Patient\*innen mit metastasierter Tumorerkrankung unter Strahlentherapie (RT) wiederholte Anwendungen von Schafgarbe-Leberkompressen einen Einfluss auf die Schwere der Fatigue-Symptomatik, auf die Lebensqualität und die psychosoziale Belastung haben. Zudem soll anhand von selbstentwickelten VAS eine qualitative Analyse der Intervention durchgeführt werden.

## 2 Methoden

Die Durchführung der Studie fand mit vorliegender Genehmigung der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Registrierungsnummer EA1/078/17) im Zeitraum vom September 2017 bis August 2019 statt. Im Cochrane Central Register of Controlled Trials wird die Studie unter der Nummer DRKS00012999 aufgeführt. Eine Drittmittelförderung wurde durch den Christophorus Stiftungsfonds<sup>1</sup> (Förderungsnummer 277CST) und die Stiftung Helixor<sup>2</sup> (Förderungsnummer 57/16 und 45/17) erhalten. Die Rekrutierung der Proband\*innen erfolgte in der Klinik für Strahlentherapie der Charité Berlin – Campus Virchow-Klinikum.

### 2.1 Studienteilnehmende

Über die Ambulanz der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Charité am Campus Virchow-Klinikum fand die Rekrutierung der Proband\*innen statt. Es wurden Patient\*innen mit metastasierter Krebserkrankung aufgenommen, die sich einer zweiwöchigen stationären palliativen Strahlentherapie in der Klinik für Radioonkologie der Charité Universitätsmedizin Berlin unterzogen und unter einer mindestens leichten TF litten.

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für den Einschluss der Patient\*innen in die Studie galten die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

##### Einschlusskriterien

- Alter zwischen 18 und 99 Jahren
- mindestens leichte Fatigue (Score Subskala „allgemeine Fatigue“ des MFI-20  $\geq$  10)
- Lebenserwartung > 3 Monate
- Karnofsky Performance Status Scale  $\geq$  60 (erfasst symptombezogenen Allgemeinzustand von Patient\*innen mit malignen Tumoren, beschreibt körperliche

---

<sup>1</sup> Christophorus Stiftungsfonds, GLS Treuhand, Kernerplatz 2, 70182 Stuttgart

<sup>2</sup> Stiftung Helixor, Fischermühle 1, 72348 Rosenfeld

Leistungsfähigkeit von 100 Prozent (keinerlei Einschränkungen) bis 0 Prozent (Tod) (63))

- Indikation zur palliativen Ganzhirn- oder palliativen analgetischen Knochenbestrahlung unter stationären Bedingungen
- schriftliche Einwilligung der Proband\*innen in die Teilnahme an der Studie
- schriftliche Einwilligung der Proband\*innen in die Weitergabe pseudonymisierter Daten im Rahmen der Dokumentation
- ausreichende Deutschkenntnisse

#### Ausschlusskriterien

- schwerwiegende psychiatrische Vor-/Begleiterkrankung
- bekannte Allergien gegen die verwendeten Substanzen
- bekannte Erkrankungen, welche Fatigue verursachen können:
  - unbehandelte Hypothyreose
  - Schlafapnoe
  - Insomnie
  - Anämie mit Hb < 8 g/dL
  - Kachexie mit einem BMI < 18,5
  - chronisches Nierenversagen
  - akute Depression
- bestehende Erkrankungen, Hautveränderungen und Gesundheitszustände, welche eine Behandlung der Proband\*innen nach Studienplan beeinträchtigen könnten
- Teilnahme an anderen Studien, wenn sie eine Behinderung an der Studienteilnahme bedingen
- Patient\*innen mit multipler Lebermetastasierung
- Bestrahlung von sowohl Hirn- als auch Knochenmetastasen

#### 2.1.2 Risiken

Die Risiken der Studienteilnahme bestanden in einer unbekanntem Empfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegen die verwendete Substanz *Achillea millefolium* und einem möglichen Leberkapselschmerz bedingt durch die warme Intervention über der Leberregion. Über mögliche Risiken wurden die Patient\*innen aufgeklärt. Bei Auftreten von

Unverträglichkeiten oder Leberkapselschmerz konnten die Kompressenanwendungen jederzeit abgebrochen werden.

Leberkompressen-bezogene Symptome wurden nach jeder Anwendung beurteilt und der Zeitpunkt des Einsetzens und Abklingens sowie deren Intensität (leicht / mittel / schwer) notiert.

### **2.1.3 Studienabbruch**

Ein Rückzug der Einwilligungserklärung, eine Therapieänderungen, wie Verkürzung der stationären Bestrahlung oder Verlegung auf eine andere Station, sowie nachträgliche Veränderungen in den Ein- und Ausschlusskriterien im Verlauf der Studie konnten zum Abbruch der Teilnahme führen.

## **2.2 Studiendesign**

Patient\*innen in beiden Gruppen wurden während des Studienzeitraums mit externer Radiotherapie behandelt. Alle Patient\*innen wurden einem speziellen Planungs-Computertomographie-Scan unterzogen. Patient\*innen, die eine Ganzhirnbestrahlung bekamen, erhielten 10 Fraktionen von 3 Gy über 2 Wochen. Patient\*innen mit Knochenmetastasen erhielten entweder 10 Fraktionen von 3 Gy über 2 Wochen oder ein leicht intensiviertes Regime bei Weichteiltumormasse mit bis zu 13 Fraktionen von 3 Gy. Die Radiotherapie wurde unter Verwendung eines 6-MV-Linearbeschleunigers mit Multileaf-Kollimatoren (Varian, USA) durchgeführt.

Während des stationären Behandlungsverlaufs wurde den Patient\*innen beider Gruppen eine Palliativversorgung in Form von Besuchen eines multiprofessionellen Palliativteams bestehend aus Ärzt\*innen, Pflegekräften, Psychoonkolog\*innen, Physiotherapeut\*innen und Sozialarbeiter\*innen, je nach Bedarf der/des jeweiligen Patient\*in, angeboten.

Die randomisierte kontrollierte prospektive klinische Pilotstudie wurde nicht verblindet durchgeführt. Proband\*innen der Interventionsgruppe erhielten während ihres zweiwöchigen stationären Aufenthalts täglich, möglichst zur Mittagszeit, die äußere Anwendung. Ein Minimum von sieben Anwendungen während des gesamten Aufenthalts war notwendig. Proband\*innen der Kontrollgruppe erhielten keine Intervention. Beide Gruppen erhielten zu vier Zeitpunkten – Beginn der RT (v0) (bei der Interventionsgruppe vor der ersten Anwendung), nach einer Woche (v1) und am Ende der RT nach zwei Wochen (v2)

sowie 2 Wochen nach Abschluss der Therapie (v3) – standardisierte Fragebögen zur Erhebung psychometrischer Daten, welche die TF, die psychosoziale Belastung und die Lebensqualität betreffen. An zwei Zeitpunkten (v0 und v2) erhielten die Proband\*innen ein Langzeit-EKG (24 Std.).

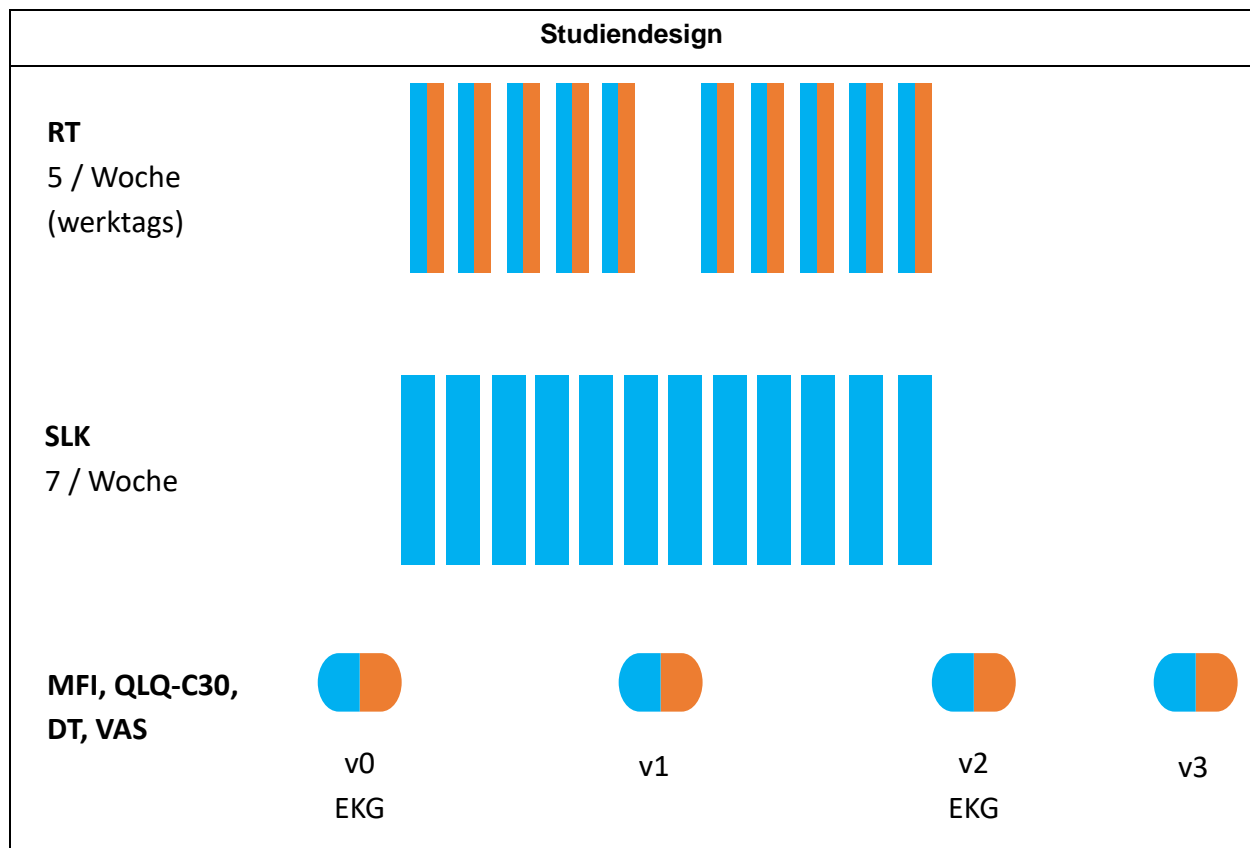


Abbildung 1: Studiendesign

Interventionsgruppe = blau; Kontrollgruppe = orange; RT: Radiotherapie; SLK: Schafgarbe-Leberkomresse; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire; DT: Distress-Thermometer; VAS: visuelle Analogskalen; v0-v3: Messzeitpunkte; EKG: Elektrokardiogramm

### 2.2.1 Intervention: äußere Anwendungen

Die Proband\*innen der Interventionsgruppe erhielten über zwei Wochen täglich, möglichst zur Mittagszeit, eine Schafgarbe-Leberkomresse. Eine Mindestanzahl von sieben Interventionen wurde festgelegt. Die Vorbereitungen für diese äußere Anwendung wurden in einem separaten Raum durch geschultes Personal getroffen. Ein Esslöffel (ca. 7 g) Schafgarbentee (Bestandteile: Stängel, Blätter, Blüten) wurde mit 500 ml siedendem Wasser übergossen und anschließend 10 Min. ziehen gelassen und dann abgeseiht. In dieser Zeit wurde ein weiches Musselin-Kompressentuch (70 cm x 70 cm) zunächst zu einem Quadrat gefaltet (Abbildung 2; 1) (20 cm x 20 cm) und dann zusammengerollt und



in ein Wringtuch eingerollt (Abbildung 2; 3). Es wurde mit einem Thermometer kontrolliert, dass die Temperatur des Aufgusses bei Raumtemperatur bis auf 60 °C abgekühlt war. Anschließend wurden die Materialien in das Zimmer des\*r Proband\*in gebracht. Der\*die Proband\*in legte sich auf ein auf Oberbauchhöhe platziertes Kompressentuch auf dem Rücken in sein Bett.

Dann wurde die Rolle aus Wring- und Musselin-Kompressentuch in eine Schüssel gelegt, mit dem Schafgarbenaufguss übergossen (Abbildung 2; 4) und dann kräftig ausgewrungen (Abbildung 2; 5); zur Schonung der Hände vor Hitze wurden vom Studienpersonal Haushaltshandschuhe getragen. Danach wurde das nun feuchtwarme Musselin-Tuch aus dem Wringtuch entfernt und vorsichtig auf die Leberregion (rechter Oberbauch und rechter unterer Rippenbogen) des\*der liegenden Proband\*in aufgebracht (Abbildung 2; 6). Wurde das Musselin-Tuch als zu heiß empfunden, wurde dieses gefächert, bis die Wärme als angenehm empfunden wurde.

Auf das Musselin-Tuch wurde ein weiteres, zu einem Rechteck (30 × 20 cm) gefaltetes Tuch gelegt, das als Komresse diente. Anschließend wurde das Kompressentuch, das unter dem\*der Proband\*in lag, von beiden Seiten fest über dessen\*deren Bauch gefaltet (Abbildung 2; 7). Eine Wärmflasche (70 °C) wurde auf das Kompressentuch über die Region der Komresse gelegt (Abbildung 2; 8), diese durfte auf Wunsch des\*der Proband\*in jederzeit entfernt werden. Die Proband\*innen wurden dann mit einer Bettdecke zugeeckt und hielten eine Ruhezeit von 20–25 Min. ein (Abbildung 2; 9). Nach dieser Ruhezeit wurde lediglich das feuchte Musselin-Tuch vorsichtig entfernt und eine Nachruhezeit von 30 Min. eingehalten. Während der gesamten Zeit der Intervention, ca. 55 Min., blieb der/die Proband\*in ungestört im Bett liegen. Anschließend wurde das gesamte Material von dem geschulten Studienpersonal entfernt.

In Abbildung 2 wird das schrittweise Vorbereiten und Anlegen einer Leberkomresse skizziert:

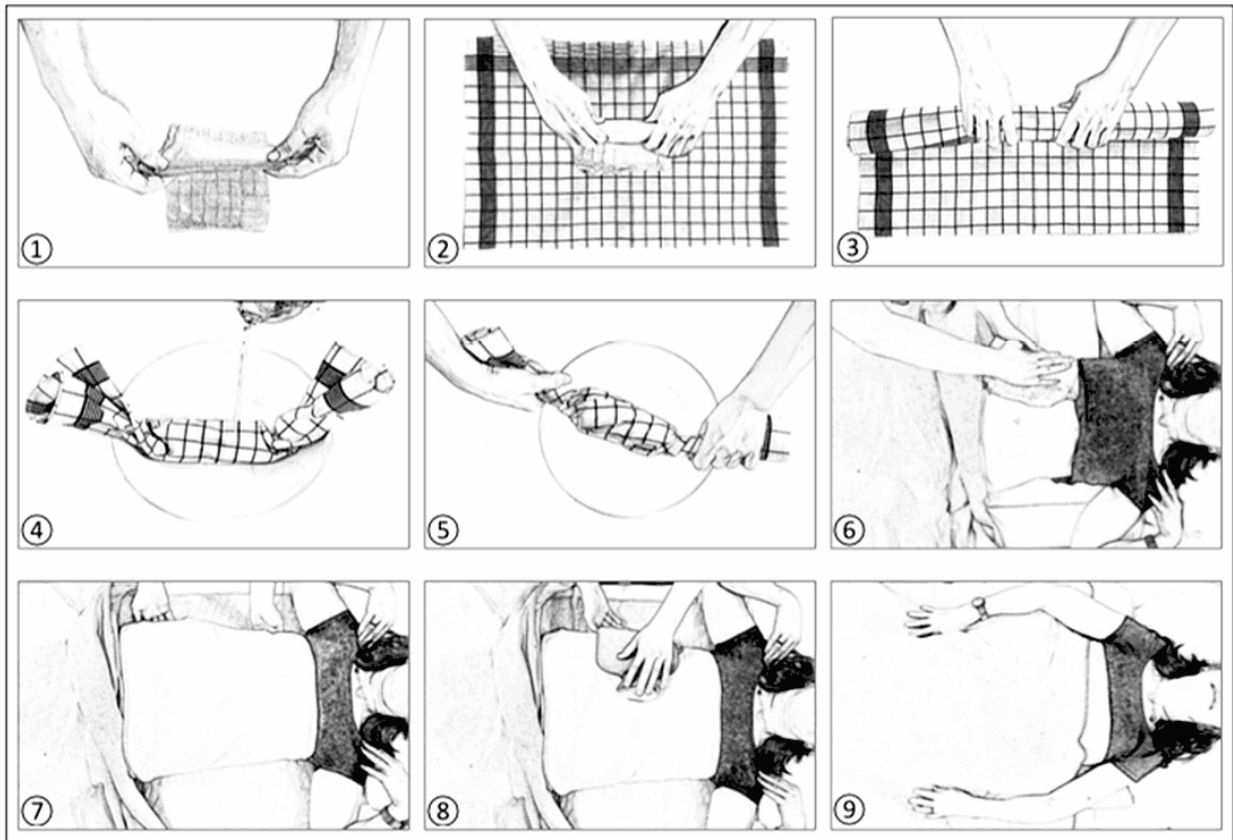


Abbildung 2: Vorbereitung und Anlage einer Schafgarbe-Leberkomresse

## 2.2.2 Materialien Schafgarbe-Leberkomresse

Im Folgenden werden alle benötigten Materialien einer Schafgarbe-Leberkomresse aufgezählt:

- Schafgarbenkraut (ca. 7 g pro Anwendung)
- 1 Musselin-Tuch als Innentuch (ca. 70 cm × 70 cm)
- 1 Frotteehandtuch als Zwischentuch (ca. 40 cm × 60 cm)
- 1 Kompressentuch (ca. 80 cm × 180 cm)
- 1 Wringtuch (ca. 40 cm × 50 cm)
- 1 Schüssel
- 1 Wasserkocher
- 1 Teekanne oder anderes wärmebeständiges Gefäß
- 1 Wärmflasche
- 1 Thermometer

### **2.2.3 Zielparameter**

#### *2.2.3.1 Primärer Endpunkt / Hauptzielparameter*

Primärer Studienendpunkt war die Tumor-assoziierte Fatigue, gemessen an der Subskala „Allgemeine Fatigue“ der deutschen Version des MFI-20. Eine mittlere Differenz von zwei Punkten am Ende der Behandlung (v2) gegenüber dem Ausgangswert (v0) wurde als klinisch relevant angesehen (64).

#### *2.2.3.2 Sekundäre Endpunkte / Nebenzielparameter*

Sekundäre Endpunkte waren die psychosoziale Belastung und die Lebensqualität bzw. der globale Gesundheitszustand. Die psychosoziale Belastung wurde anhand der numerischen Analogskala der deutschen Version des Distress-Thermometers des NCCN (65) und die Lebensqualität der Patient\*innen wurde nach dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen (66) bewertet. VAS sollten die Intervention qualitativ bewerten. Zudem wurden HRV-Parameter mittels 24-Stunden-EKG erfasst, diese werden in einer separaten Arbeit dargestellt.

### **2.2.4 Psychometrische Daten/Erhebungsinstrumente**

Die psychometrischen Daten wurden mithilfe des MFI-20, des EORTC QLQ-C30 und des NCCN Distress-Thermometers zu den vier Messzeitpunkten (siehe Abbildung 1) erhoben.

#### 2.2.4.1 MFI-20

Der MFI-20 ist ein psychometrisches Inventar mit 20 Items zur Bewertung von fünf Dimensionen der Fatigue: allgemeine Fatigue, physische Fatigue, reduzierte Motivation, reduzierte Aktivität und mentale Fatigue (23) (deutsche Version (67)). Der Fragebogen beinhaltet 20 Fragen mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten, eine sogenannte Likert-Skala von „Ja, das trifft zu“ bis „Nein, das trifft nicht zu“.

#### Skalen des MFI-20-Fragebogens

- allgemeine Fatigue (Fragen 1, 5, 12, 16)
- physische Fatigue (Fragen 2, 8, 14, 20)
- reduzierte Aktivität (Fragen 3, 6, 10, 17)
- reduzierte Motivation (Fragen 4, 9, 15, 18)
- mentale Fatigue (Fragen 7, 11, 13, 19)

Die einzelnen Skalen bestehen aus vier Fragen. Jeweils zwei Fragen bejahen Fatigue und zwei verneinen Fatigue, um eine Beeinflussung des Antwortverhaltens zu minimieren; damit gelten die Skalen als ausbalanciert. Die Werte für die einzelnen Dimensionen reichen folglich von 4 bis 20. Dieser Wert wird dann mit fünf multipliziert, so dass ein Wert von maximal 100 erreicht werden kann (ein höherer Wert bedeutet ein höheres Maß an Fatigue).

#### 2.2.4.2 QLQ-C30

Zur Ermittlung der Lebensqualität wurde der QLQ-C30-Fragebogen Version 3.0 der E-ORTC verwendet. Dieser Fragebogen zeichnet sich durch eine hohe Validität und Reliabilität aus. Er gilt als ein Standardinstrument zur Erfassung der Lebensqualität in der Onkologie (66). Der Fragebogen besteht aus 30 Einzelfragen, diese beinhalten fünf Funktions- und drei Symptomskalen, eine Skala zur Lebensqualität und sechs einzelne Items.

## Funktionsskalen

Die fünf erfassten Funktionen umfassen:

- körperliche Funktion (Fragen 1 bis 5)
- neue Rollenfunktion (Fragen 6 und 7)
- emotionale Funktion (Fragen 21 bis 24)
- kognitive Funktion (Fragen 20 und 25)
- soziale Funktion (Fragen 26 und 27)

## Symptomskalen

Die drei erfassten Symptome umfassen:

- Fatigue (Fragen 10, 12 und 18)
- Schmerzen (Fragen 9 und 19)
- Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14 und 15)

## Einzelne Items

Die sechs erfassten Items umfassen:

- Appetitmangel (Frage 13)
- Kurzatmigkeit (Frage 8)
- Diarrhö (Frage 17)
- finanzielle Auswirkung (Frage 28)
- Schlafstörungen (Frage 11)
- Obstipation (Frage 16)

## Lebensqualitätsskala

Die Lebensqualität der Patient\*innen wird mit zwei Fragen erfasst:

- Lebensqualität (Fragen 29 und 30)

Für die Funktionsskalen, die Symptomskalen und die einzelnen Items kann zur Beantwortung der einzelnen Frage eine von vier Antwortmöglichkeiten gewählt werden; die Patient\*innen müssen zwischen den Ausprägungen der Likert-Skala „überhaupt nicht“ (1), „wenig“ (2), „mäßig“ (3) und „sehr“ (4) entscheiden. Für die zwei Fragen zur Lebensqualität bzw. zum globalen Gesundheitsstatus gibt es insgesamt sieben Antwortmöglichkeiten von „sehr schlecht“ (1) bis „ausgezeichnet“ (7).

Ausgewertet wird der Fragebogen mit dem EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, dem offiziellen Handbuch der EORTC. Zunächst müssen den einzelnen Antworten ihre vordefinierten Punktezahlen zugeordnet werden, dann wird aus allen Punktwerten einer Skala ein Rohwert berechnet und dieser wird dann formelbasiert umgewandelt in eine standardisierte Punktezahl.

Alle Skalen des QLQ-C30 und die einzelnen Items haben einen Punktwertbereich von 0 bis 100 Punkte. Für die Funktionsskala und die Lebensqualität repräsentiert eine höhere Punktzahl bessere Funktionen und eine höhere Lebensqualität, während für die Symptomskalen eine höhere Punktzahl ein höheres Maß an Symptomen und Belastung bedeutet (68).

#### *2.2.4.3 NCCN Distress-Thermometer*

Zur Evaluation der psychosozialen Belastung wurde die deutsche Version des Distress-Thermometers des NCCN verwendet. Das ursprünglich in den USA entwickelte Screening-Instrument wurde für onkologische Patient\*innen entwickelt, um Intensität und Ursprung aktuell bestehender Belastungen zu erfassen. Anhand der subjektiven Belastungseinschätzung in Form einer numerischen Analogskala, welche von 0 („gar nicht belastet“) bis 10 („extrem belastet“) reicht, wird das Ausmaß der Belastung erfasst; die Art der Belastung wird in einer Problemliste abgefragt. Diese beinhaltet 36 Items mit einer Unterteilung in fünf Bereiche des täglichen Lebens, die mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden können (65):

- praktische Probleme
- familiäre Probleme
- emotionale Probleme
- spirituelle/religiöse Probleme
- körperliche Probleme

Das Distress-Thermometer hat eine adäquate Reliabilität (69). Es bedarf keiner spezifischen Auswertung.

#### *2.2.4.4 Visuelle Analogskalen*

Darüber hinaus wurde eine qualitative Analyse des Gesundheitszustands der Patient\*innen anhand von selbstentwickelten visuellen Analogskalen (VAS) durchgeführt. Diese

sind sehr einfache, aber leistungsfähige Messinstrumente (70). Es handelt sich um grafische Bewertungsskalen, bei denen die Befragten das subjektive Ausmaß der gemessenen Variablen angeben. Die VAS der vorliegenden Arbeit umfassen sieben Items, die mentale und physische Belastungen wie Anspannung, Unruhe, Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Erschöpfung, Wärmeempfinden (kalte Hände/Füße) und Schmerzen erfassen. Jede Skala der sieben Items hat insgesamt sieben Antwortmöglichkeiten von +3: ganz positiv („Ich bin ganz entspannt“) bis -3: hohe Belastung/Schmerz („Ich bin total angespannt“). Die spezifischen Symptome, die anhand der VAS abgefragt werden, wurden in Fallberichten und Behandlungsbeobachtungen festgestellt (36, 71).

#### *2.2.4.5 HRV-Messung*

Bei allen Proband\*innen wurde jeweils zu den Zeitpunkten v0 (bei Interventionsgruppe also vor der ersten Intervention) und v2 ein 24-Stunden-EKG (tragbares EKG-Gerät Faros 180) aufgezeichnet. Die EKG-Elektroden wurden standardisiert (in Case Report Form) im 5. Intercostalraum links medioclavicular auf reizlosem Hautzustand angelegt. Aus den 24-Stunden-EKGs wurden bestimmte Phasen (Tag- und Nacht-Phasen) extrahiert und bezüglich verschiedener Domänen der HRV-Analyse (Zeitbereich, Frequenzbereich und nichtlinearer Bereich) ausgewertet. Die Auswertung bezüglich der HRV-Messungen ist Inhalt einer separaten Arbeit und wird daher in der vorliegenden nicht behandelt.

### **2.3 Statistische Auswertung**

Die Studie war als randomisierte, nicht verblindete prospektive klinische Pilotstudie konzipiert, von der ausgehend eine Neuberechnung des Stichprobenumfangs stattfinden sollte. Für die Pilotstudie wurde eine Block-Randomisierung mit Stratifizierung nach dem Ort der RT-Stelle cerebral vs. ossär etabliert.

Die Fallzahlberechnung für die Pilotphase basierte auf der Annahme einer Reduktion auf der Subskala „allgemein Fatigue“ des MFI-20 in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (primärer Endpunkt) über den Therapiezeitraum (v0 bis v2) hinweg. Die Standardabweichung wurde hier mit 3 angenommen (Cohen's  $d = 3/3 = 1$ , entsprechend einem großen Effekt), woraus sich für die Studie bei einem einseitigen t-Test (wegen der gerichteten Hypothese) und den Standardparametern  $\alpha = 0.05$ ,  $\beta = 0.20$  (entsprechend einer Power von 80 %) eine Fallzahl von 34 Patient\*innen (17 pro Gruppe) ableitet.

Um eine Dropout-Rate von 10 % zu erlauben, sollten 38 Personen eingeschlossen werden. Da nur die genannte Subskala „allgemeine Fatigue“ als primärer Endpunkt für die spätere konfirmatorische Studie vorgesehen war und alle anderen sekundären Endpunkte explorativ ausgewertet werden sollten, war hier keine Alpha-Anpassung im Sinne einer Bonferroni- oder ähnlicher Korrektur vorgesehen. Die Berechnung des Stichprobenumfangs wurde mit G\*Power Version 3.1.3 durchgeführt.

### **2.3.1 Statistische Auswertung der Pilotstudie**

Die Analyse der Pilotstudie erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Differenzen (Endwert – Anfangswert;  $v_2 - v_0$ ) auf der Subskala für „allgemeine Fatigue“ als abhängige Variable, den Faktoren Gruppe (IG vs. KG) und RT-Stelle (cerebral vs. ossär) als unabhängige Variablen und der Kovariable „allgemeine Fatigue zum Zeitpunkt  $v_0$ “. Wie oben erwähnt, wurden wegen des einen primären Endpunkts und der ansonsten explorativen Auswertung p-Werte von  $< 0.05$  als signifikant angesehen (und nicht für Mehrfachtests korrigiert). Die Effektgröße partielles Eta-Quadrat ( $\eta^2$ ) wurde dargestellt, um den Unterschied zwischen den Gruppen zu zeigen, sowie Omega-Quadrat ( $\omega^2$ ) zur Korrektur von Verzerrungen aufgrund einer kleinen Stichprobengröße. Albers et al. und Field (72, 73) schlagen in diesem Fall folgende Interpretation für Omega-Quadrat ( $\omega^2$ ) vor: Omega-Quadrat = 0 – 0.01: sehr kleine; 0.01 – 0.06: kleine; 0.06 – 0.14: mittlere und  $> 0.14$ : große Effektgröße.

Alle statistischen Tests wurden mit Stata IC15 (StataCorp, 2017, College Station, TX, USA) durchgeführt.



### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Studienverlauf**

Insgesamt wurden 79 Patient\*innen gescreent, von denen nach Ausschluss von 40 Patient\*innen 39 der Interventions- oder Kontrollgruppe zugeteilt wurden. Von den 19 Patient\*innen, welche in die Interventionsgruppe randomisiert wurden, schlossen zwölf die Studienteilnahme regulär ab. Sieben Patient\*innen schlossen die Studienteilnahme nicht regulär ab: Vier Patient\*innen zogen ihre Einverständniserklärung zurück, bei zwei Patient\*innen wurde eine chirurgische Intervention und somit eine Verlegung auf eine andere Station notwendig und 1 Patient verstarb innerhalb des Studienzeitraums

Von den 20 Patient\*innen, die in die Kontrollgruppe randomisiert wurden, schlossen zwölf Patient\*innen die Studie regulär ab. Acht Patient\*innen nahmen nicht bis zum Ende der Studie teil: Sieben Patient\*innen, weil sie ihre Einwilligungserklärung zurückgezogen haben, und ein Patient aufgrund von Versterben innerhalb des Studienzeitraumes.

Nachdem es in der Pilotstudie zu erheblichen Schwierigkeiten in der Rekrutierung gekommen war – viele Patient\*innen waren aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht teilnahmeberechtigt – und mehrere Proband\*innen nach Einschluss in die Studie ausschieden (Abbildung 3), wurde die Pilotstudie im September 2019 nach zwei Jahren frühzeitig beendet. Angesichts der bereits festgestellten mittleren Differenz von zwei Punkten (die als klinisch relevant angesehen wird) auf der Subskala „allgemeine Fatigue“ des MFI-20 zwischen den Messzeitpunkten v0 und v2 zugunsten der Interventionsgruppe beschloss das Studienteam, die Pilotstudie zu beenden und mit der Analyse der Ergebnisse fortzufahren.

Insgesamt standen 24 Patienten (12 pro Gruppe) für die Analyse zur Verfügung. Aufgrund der hohen Anzahl an Lost-to-follow-up (37,5 %, vgl. Abbildung 3) fand der Erhebungszeitpunkt v3 keinen Eingang in die statistische Auswertung.

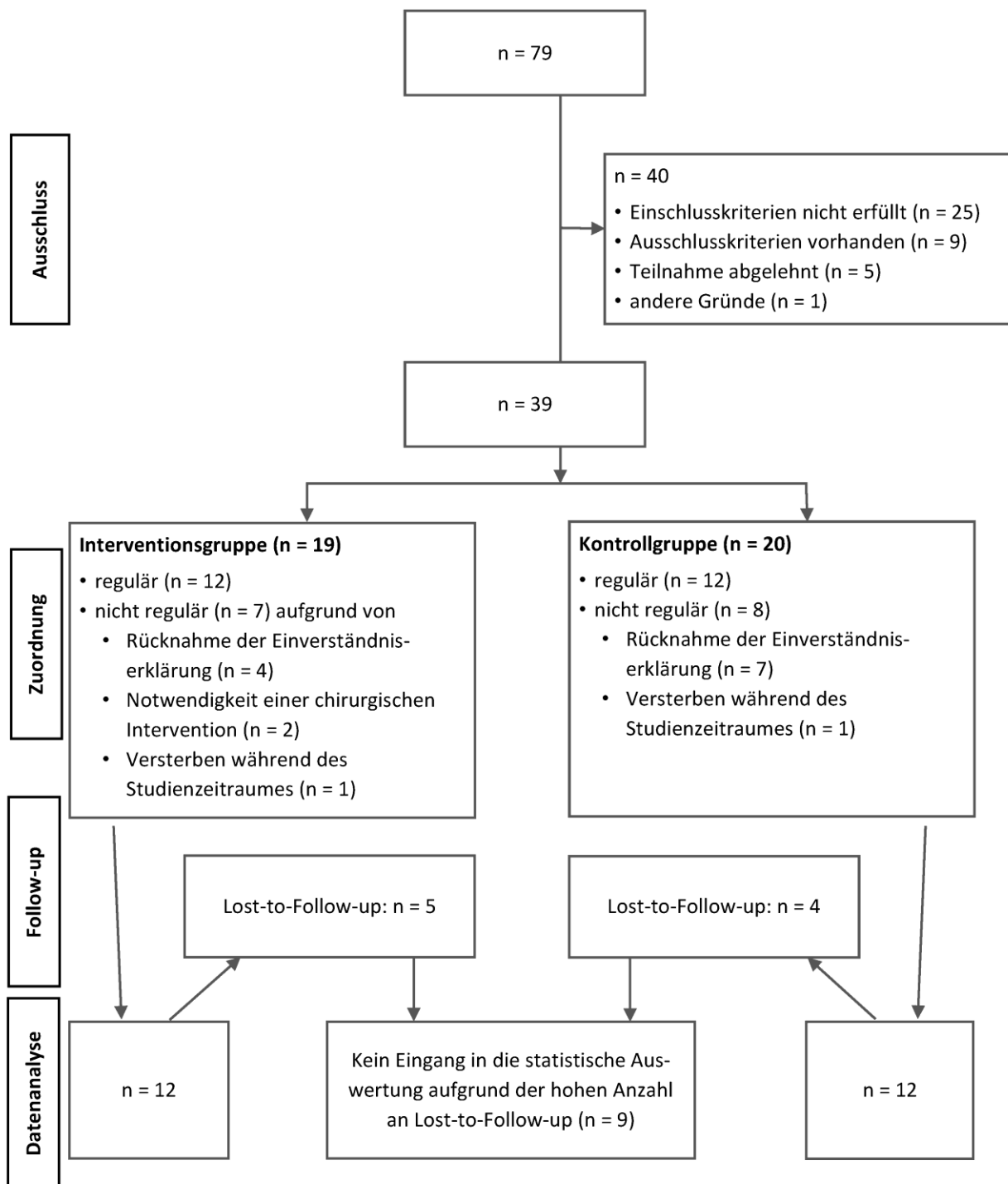


Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie bezogen auf Auswertung der psychometrischen Daten

### 3.2 Stichprobencharakterisierung

Tabelle 1: Patient\*innencharakteristika

	<b>Kontrollgruppe</b> (n = 12)	<b>Interventionsgruppe</b> (n = 12)	<b>Gesamt</b> (n = 24)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	3 (25 %)	3 (25 %)	6 (25 %)
weiblich	9 (50 %)	9 (50 %)	18 (75 %)
<b>Alter (Jahre)</b>			
Median (min.–max.)	60,5 (49–83)	56,5 (35–68)	58,5 (34–83)
<b>Karnofsky-Index</b>			
80–100	4 (33 %)	3 (25 %)	7 (30 %)
70	5 (42 %)	4 (33 %)	9 (37 %)
60	3 (25 %)	5 (42 %)	8 (33 %)
<b>Bestrahlungsort</b>			
ossär	6 (50 %)	7 (58 %)	13 (54 %)
cerebral	6 (50 %)	5 (42 %)	11 (46 %)
<b>Baseline Fatigue*</b>			
Median (min.–max.)	14 (10–20)	16 (10–20)	14.5 (10–20)

\* basierend auf der Subskala „allgemeine Fatigue“ des MFI-20, modifiziert aus Ghadjar et al., 2021 (74)

Die Ausgangscharakteristika der Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Pilotversuchsgruppen bezüglich Geschlecht, Alter, Karnofsky-Index, Bestrahlungsort und dem Fatigue-Ausgangswert. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten im Mittel 10,5 Anwendungen von Schafgarbe-Leberkompressen (Spannweite 7–14).

### 3.3 MFI-20

Tabelle 2: Ergebnisse der Auswertung des MFI-20

MFI (v0 – v2)	Mittelwerte(SD)		Mittelwerte Differenzen* (IG – KG) (95 %KI)	p-Werte	Effekt- größe ( $\omega^2$ )
	IG (n = 12)	KG (n = 12)			
Allgemeine Fatigue (GF)	1,08 (2,57)	-0,50 (3,75)	1,98 (-0,65 – 4,60)	0,132	0,062
Physische Fatigue (PF)	0,83 (4,17)	0,42 (4,74)	1,44 (-1,60 – 4,48)	0,336	-0,001
Reduzierte Aktivität (RA)	1,75 (2,96)	0,58 (4,68)	1,69 (-1,08 – 4,45)	0,218	0,027
Reduzierte Motivation (RM)	0,08 (3,06)	-2,58 (2,43)	2,14 (0,17 – 4,12)	<b>0,035</b>	<b>0,158</b>
Mentale Fatigue (MF)	1,25 (3,31)	0,00 (4,09)	1,03 (-0,87 – 2,92)	0,273	0,012

\* Angepasst an v0 (Baseline) und Bestrahlungsart; mit der linearen Regression wurde der Unterschied der Mittelwerte zwischen der IG und der KG von v0 zu v2 ermittelt.

Ergebnisse der Auswertung aller Subskalen des MFI-20 der Kontroll- (KG) und Interventionsgruppe (IG), dargestellt als Mittelwerte und Standardabweichung (SD) der Messzeitpunkte v0 zu v2, und Differenzen dieser Mittelwerte zwischen den Gruppen mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie dazugehörige p-Werte und Effektgröße Omega-Quadrat ( $\omega^2$ ). Modifiziert aus Ghadjar et al., 2021 (74)

Für den primären Studienendpunkt, die Subskala „allgemeine Fatigue“ des MFI-20, wird eine mittlere Verbesserung des Werts am Ende der Intervention (v2) gegenüber dem Ausgangswert der Intervention (v0) um 2 Punkte zugunsten der Interventionsgruppe gemessen ( $p = 0,13$ ; Effektgröße ( $\omega^2$ ) = 0,062; vgl. Tabelle 3). Für die MFI-20-Subskala „reduzierte Motivation“ beträgt die mittlere Differenz am Ende der Therapie 2,1 Punkte, wobei der Unterschied zwischen den Pilotversuchsgruppen statistisch signifikant ist ( $p = 0,035$ ; Effektgröße ( $\omega^2$ ) = 0,158; vgl. Tabelle 3). Die drei anderen Subskalen des MFI-20 zeigen tendenziell ebenfalls eine Verbesserung der Fatigue bei Patient\*innen der Interventionsgruppe, allerdings ohne statistische Signifikanz.

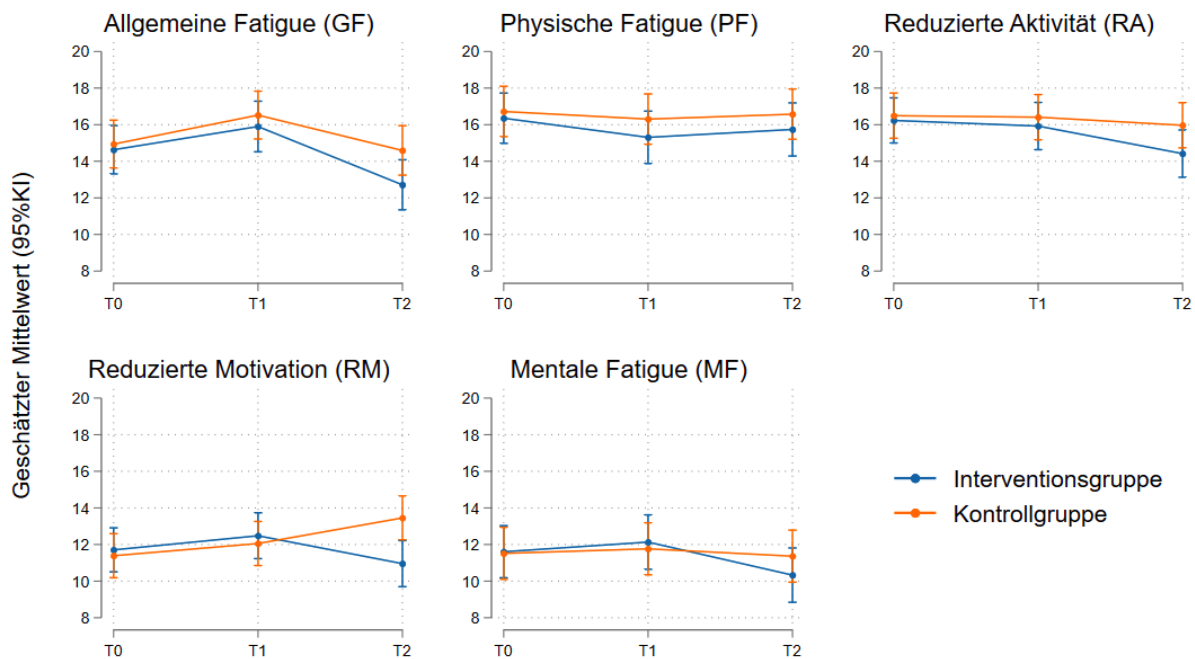


Abbildung 4: Darstellung der Ergebnisse des MFI-20

T0 = v0; T1 = v1; T2 = v2

Es werden die Mittelwerte aller Subskalen des MFI-20 beider Gruppen für die Messzeitpunkte v0–v2 dargestellt.

### 3.4 EORTC QLQ-C30

Tabelle 3: Ergebnisse der Auswertung des QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 (v2 – v0)	Mittelwerte(SD)		Mittelwerte Differenzen* (IG – KG) (95 %KI)	p-Werte	Effekt- größe ( $\omega^2$ )
	IG	KG			
<b>Globaler Gesundheits- zustand / Lebensqualität</b>	6,94 (25,08) (n = 12)	5,56 (12,97) (n = 12)	2,66 (-11,71 – 17,02)	0,703	-0,040
<b>Funktionsskala</b>					
Körperliche Funktion	-2,78 (23,86) (n = 12)	-2,22 (19,14) (n = 12)	-0,92 (-17,15 – 15,32)	0,907	-0,047
Rollenfunktion	4,17 (43,30) (n = 12)	-8,33 (32,18) (n = 12)	16,78 (-6,20 – 39,77)	0,143	0,057
Emotionale Funktion	15,15 (24,67) (n = 11)	9,03 (32,46) (n = 12)	3,36 (-20,32 – 27,04)	0,770	-0,045

Kognitive Funktion	-4,55 (27,98) (n = 11)	6,06 (41,68) (n = 11)	3,08 (-23,09 – 29,25)	0,807	-0,049
Soziale Funktion	-0,00 (23,57) (n = 11)	-5,56 (51,41) (n = 12)	0,42 (-31,71 – 32,56)	0,978	-0,050
<b>Symptomskala</b>					
Fatigue	-1,85 (18,25) (n = 12)	-1,85 (22,64) (n = 12)	-1,83 (-17,80 – 14,14)	0,814	-0,045
Übelkeit und Erbrechen	-10,61 (35,18) (n = 11)	13,89 (33,96) (n = 12)	-20,82 (-49,91 – 8,27)	0,150	0,056
Schmerzen	-4,55 (31,70) (n = 11)	-4,17 (30,26) (n = 12)	2,02 (-23,46 – 27,49)	0,870	-0,049
<b>Einzelne Items</b>					
Kurzatmigkeit	-2,78 (43,71) (n = 12)	5,56 (31,25) (n = 12)	-8,91 (-35,42 – 17,59)	0,491	-0,024
Schlafstörungen	-19,44 (50,17) (n = 12)	-5,56 (27,83) (n = 12)	-7,79 (-35,23 – 19,66)	0,561	-0,030
Appetitmangel	-8,33 (32,18) (n = 12)	8,33 (49,49) (n = 12)	-15,72 (-47,67 – 16,23)	0,317	0,002
Obstipation	-5,56 (42,24) (n = 12)	2,78 (43,71) (n = 12)	1,35 (-31,91 – 34,61)	0,933	-0,047
Diarrhö	0,00 (39,44) (n = 11)	-2,78 (38,82) (n = 12)	0,81 (-26,21 – 27,82)	0,951	-0,050
Finanzielle Probleme	8,33 (25,13) (n = 12)	-5,56 (39,78) (n = 12)	10,79 (-16,86 – 38,43)	0,425	-0,016

\* Angepasst an v0 (Baseline) und Bestrahlungsart; mit der linearen Regression wurde der Unterschied der Mittelwerte zwischen der IG und der KG von v0 zu v2 ermittelt. Teilergebnisse publiziert in Ghadjar et al., 2021 (74)

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im globalen Gesundheitszustand bzw. der Lebensqualität zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4), auch für die Funktionsskala, die Symptomskala und die einzelnen Items des QLQ-C30 konnten keine signifikanten Unterschiede gemessen werden. Ein kleiner Effekt ( $p = 0,15$ ; Effektgröße ( $\omega^2$ ) = 0,056; s. Tabelle 3) zugunsten der Interventionsgruppe zeigte sich für die Symptome Übelkeit und Erbrechen.

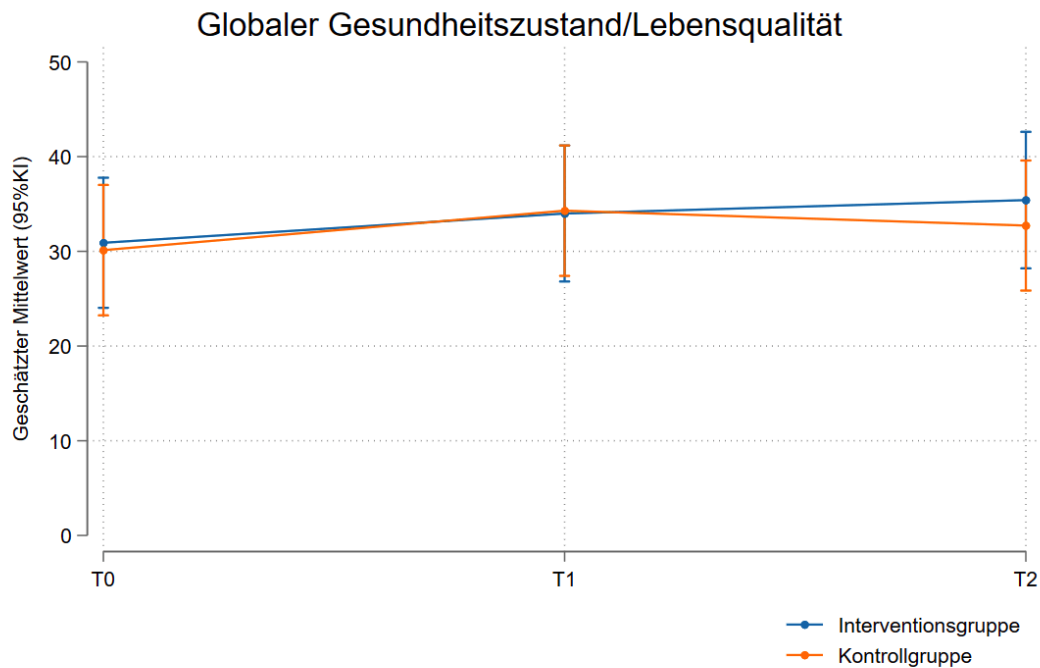


Abbildung 5: Darstellung der Ergebnisse des globalen Gesundheitszustands/Lebensqualität des QLQ-C30

T0 = v0; T1 = v1; T2 = v2

Wie oben beschrieben konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in der Dokumentation des allgemeinen Gesundheitszustandes bzw. der Lebensqualität gemessen werden. Jedoch wird eine kleine, aber stetige Verbesserung in beiden Gruppen über die Messzeitpunkte hinweg beobachtet, womit die Interventionsgruppe am Ende der Therapie (v2) eine etwas bessere Lebensqualität aufweist (vgl. Abbildung 5 und Tabelle deskriptive Werte, Anhang)

### 3.5 NCCN Distress-Thermometer

Tabelle 4: Ergebnisse der Auswertung des DT

Distress-Thermometer (v0 – v2)	Mittelwerte(SD)		Mittelwerte Differenzen* (IG – KG) (95 %KI)	p-Werte	Effekt- größe ( $\omega^2$ )
	IG (n = 12)	KG (n = 12)			
Psychosoziale Belastung	0,82 (2,27)	-0,15 (2,24)	1,08 (-0,70 – 2,87)	0,218	0,032

\* Angepasst an v0 (Baseline) und Bestrahlungsart; mit der linearen Regression wurde der Unterschied der Mittelwerte zwischen der IG und der KG von v0 zu v2 ermittelt. Modifiziert aus Ghadjar et al., 2021 (74)

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Auswertung der numerischen Analogskala des Distress-Thermometers (vgl. Tabelle 4 und Abbildung 6).

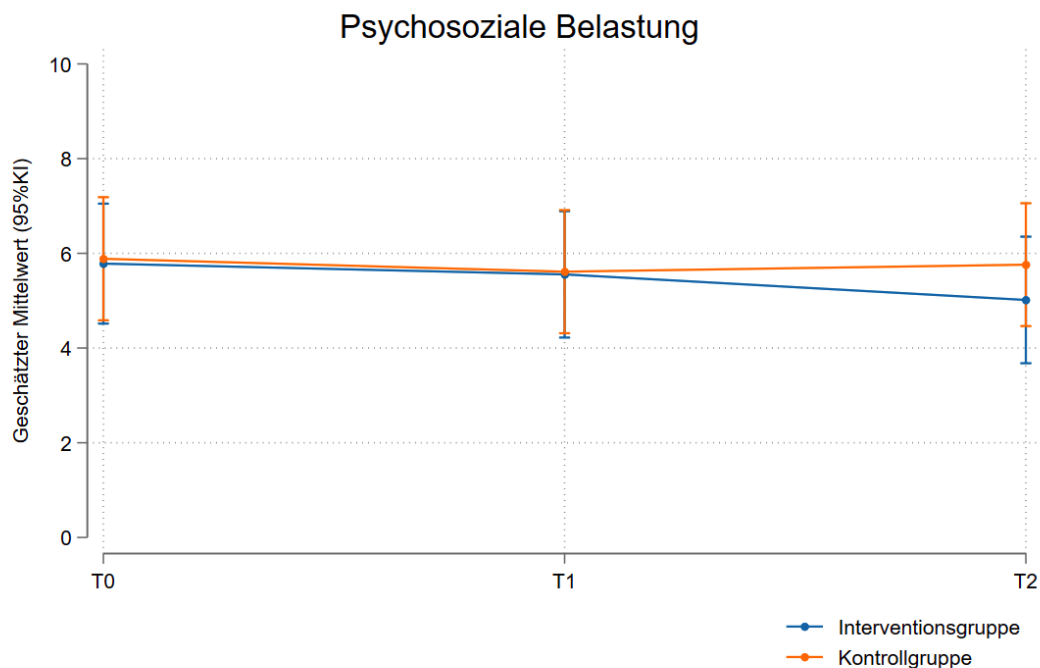


Abbildung 6: Darstellung der Ergebnisse der psychosozialen Belastung des DT

T0 = v0; T1 = v1; T2 = v2

Die psychosoziale Belastung zeigt für die Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine positive Tendenz der Werte über die Messzeitpunkte hinweg (Abbildung 6 und Tabelle deskriptive Werte, Anhang).



### 3.6 Visuelle Analogskalen

Tabelle 5: Ergebnisse der Auswertung der VAS

VAS (v2 – v0)	Mittelwerte (SD)		Mittelwerte Differenzen* (IG – KG) (95 % KI)	p-Werte	Effekt- größe ( $\omega^2$ )
	IG (n = 11)	KG (n = 10)			
VAS 1 – Anspannung	0,64 (1,29)	-0,80 (1,42)	1,14 (0,04 – 2,25)	0,044	0,165
VAS 2 – Unruhe	0,55 (1,04)	-0,35 (1,13)	0,77 (-0,10 – 1,64)	0,080	0,115
VAS 3 – Müdigkeit	0,64 (1,38)	-0,60 (0,81)	1,12 (0,25 – 1,98)	0,015	0,250
VAS 4 – Antriebslosigkeit	0,36 (1,63)	-0,45 (1,26)	0,97 (0,12 – 1,82)	0,028	0,201
VAS 5 – Erschöpfung	0,41 (1,18)	-0,20 (0,79)	0,76 (-0,05 – 1,57)	0,063	0,135
VAS 6 – Wärmeempfinden	0,32 (1,71)	0,15 (0,91)	0,25 (-0,77 – 1,28)	0,608	-0,040
VAS 7 – Schmerzen	0,95 (1,67)	-0,10 (1,51)	0,75 (-0,48 – 1,99)	0,215	0,034

\* Angepasst an v0 (Baseline) und Bestrahlungsart; mit der linearen Regression wurde der Unterschied der Mittelwerte zwischen der IG und der KG von v0 zu v2 ermittelt. Modifiziert aus Ghadjar et al., 2021 (74)

Die Ergebnisse der VAS zeigen für drei der sieben Items eine signifikante Verbesserung der Symptome Anspannung ( $p = 0,044$ ; Effektgröße ( $\omega^2$ ) = 0,165), Müdigkeit ( $p = 0,015$ ; Effektgröße ( $\omega^2$ ) = 0,250) und Antriebslosigkeit ( $p = 0,028$ ; Effektgröße ( $\omega^2$ ) = 0,201) der Patient\*innen der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

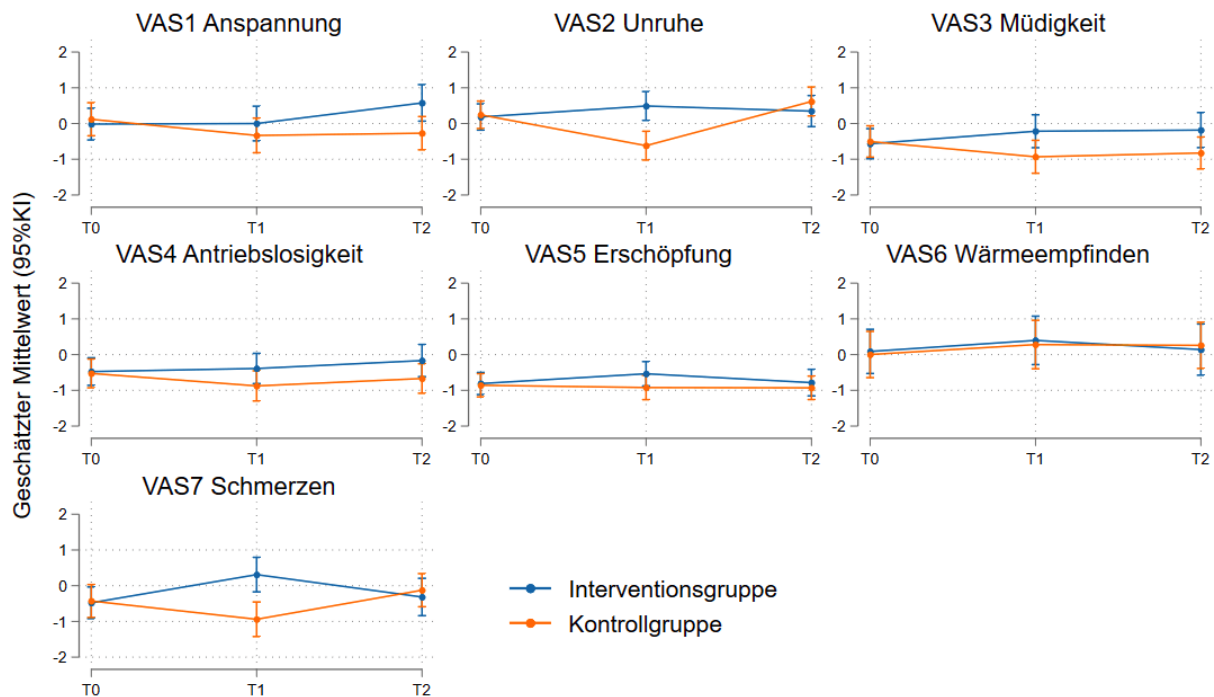


Abbildung 7: Darstellung der Ergebnisse der VAS

T0 = v0; T1 = v1; T2 = v2

Es werden die Mittelwerte der abgefragten Symptome der VAS beider Gruppen für die Messzeitpunkte v0–v2 dargestellt.

### 3.7 Auswertung der unerwünschten Ereignisse

Bei fünf Patient\*innen aus der Interventionsgruppe (42 %) wurde mindestens einmal während der Auflage der Kompresse oder nach deren Abnahme eine lokale Rötung der Haut beobachtet, die von den Proband\*innen nicht als unangenehm empfunden wurde und sich ohne Intervention wieder vollständig normalisierte. Ein Patient entwickelte leichte Übelkeit während der Intervention und bei einem anderen Patienten wurde eine einzelne Episode von vorübergehend lokalisierten krampfartigen Schmerzen in der Leberregion nach dem Anlegen der Kompresse beobachtet. Die Behandlungen wurden bei beiden Patienten fortgesetzt und keines der beiden Symptome trat erneut auf. Größere kompressenbezogene Beschwerden wurden nicht beobachtet.

## **4 Diskussion**

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Pilotstudie wurde die Auswirkung von wiederholten äußeren Anwendungen bei palliativen Patient\*innen mit metastasierter Tumorerkrankung unter RT auf die Intensität der TF, die Lebensqualität und die psychosoziale Belastung anhand von standardisierten Fragebögen und qualitativ mittels selbsterstellten VAS untersucht.

Es konnten signifikante Veränderungen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden.

### **4.1 Darstellung der zentralen Ergebnisse**

Für den primären Studienendpunkt, die Subskala „allgemeine Fatigue“ des MFI-20, wurde eine klinisch relevante Verringerung der Fatigue in der Interventionsgruppe gemessen. Auch wurde eine signifikante Veränderung der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe für die Subskala „reduzierte Motivation“ des MFI-20 gemessen. Zudem tendieren alle drei weiteren Subskalen des MFI-20 in Richtung einer Verbesserung der Fatigue-Symptomatik. Auch andere psychometrischen Werte wie die psychosoziale Belastung, gemessen anhand des DT, und die Daten der VAS unterstützen die Annahme, dass es einen echten Effekt durch die Intervention gibt. In den Ergebnissen der VAS konnte eine signifikante Verbesserung der Symptome Müdigkeit, Anspannung und Antriebslosigkeit bei Patient\*innen der Interventionsgruppe gemessen werden; dies sind typische Symptome, die mit einer TF in Verbindung gebracht werden. Andere Items der VAS wie Schmerzen und Wärmeempfinden, für die keine Effekte gemessen wurden, sind auch keine direkten Symptome einer TF.

Für den QLQ-C30 werden weder für den globalen Gesundheitszustand bzw. die Lebensqualität noch für die Funktions- und Symptomskalen und die einzelnen Items signifikante Veränderungen gemessen, nur das Item Übelkeit und Erbrechen der Symptomskala zeigt eine positive Tendenz in der Interventionsgruppe. Dieses Ergebnis ist interessant, da Schier et al. (71) in ihrem Fallbericht über eine deutliche antiemetische Wirkung von Schafgarbe-Leberkompressen bei Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen mit Betonung auf Übelkeit und Erbrechen berichten. In der Pilotstudie gab es keinen Fokus auf die Untersuchung dieser Symptome, in zukünftigen Studien sollte man dieser positiven Tendenz nachgehen und sie spezifischer evaluieren. Vorstellbar ist, dass bei Bestätigung dieses Effekts Schafgarbe-Leberkompressen zum Beispiel bei Patient\*innen mit TF unter

Chemotherapie – diese Antitumortherapie ist am häufigsten mit Übelkeit und Erbrechen assoziiert (75) – eine Intervention sein könnte, die ggf. einen positiven Einfluss sowohl auf die TF als auch auf das Management der Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen hat.

Ein interessantes Phänomen zeigt sich bei fast allen positiven Effekten der Intervention, sowohl für die Auswertung des MFI-20 als auch für die VAS: Die Unterschiede in den Gruppen werden erst zum Ende der Therapie (v2) gemessen und noch nicht zum Messzeitpunkt nach einer Woche (v1) (Abbildung 4 und Abbildung 7; Tabelle deskriptive Werte, Anhang). Dies deutet darauf hin, dass es wiederholter Anwendungen bedarf, bis sich ein Effekt der Anwendung einstellt. Therkleson et al. haben in ihrer Studie zu Ingwerkompressen bei Osteoarthritis ebenfalls beobachtet, dass sich eine Zunahme der Wirkung erst nach mehrfacher Anwendung zeigte (76).

## **4.2 Diskussion der Probanden**

Die Schafgarben-Kompressen scheinen insgesamt gut von dem Patient\*innenkollektiv vertragen worden zu sein, es wurden keine längerfristigen Unverträglichkeiten beobachtet.

Patient\*innen, die sich einer palliativen Strahlentherapie zur Behandlung von Hirn- oder Knochenmetastasen unterziehen, leiden unter krankheits- und behandlungsbedingten Symptomen und haben in der Regel einen stark reduzierten Gesundheitszustand. Dies spiegelt sich auch bei den Proband\*innen der Pilotstudie wider, 70 % hatten einen Karnofsky-Index von 60 oder 70. Patient\*innen, die sich einer Ganzhirnbestrahlung zur Behandlung von Hirnmetastasen unterziehen, haben eine Lebenserwartung von 3–6 Monaten (74). Ebenso ist ein Schmerzprogress und/oder das Auftreten neuer Metastasen bei palliativer Bestrahlung von Knochenmetastasen nicht selten (74). Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Lost-to-follow-up Rate der Pilotstudie bei 37,5 % lag.

In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass TF im Verlauf der Radiotherapie durchschnittlich zunimmt und auch drei Monate nach Abschluss der Behandlung noch erhöht sein kann (77). Dies konnte in der Kontrollgruppe der Pilotstudie nicht reproduziert werden. Die TF sinkt hier minimal im Verlauf des Studienzeitraums. Trotzdem sollte dies für nachfolgende Studien mitbedacht werden.

Die erheblichen Schwierigkeiten in der Rekrutierung von Proband\*innen stehen im Zusammenhang mit dem gewählten Patient\*innenkollektiv. Viele Patient\*innen konnten aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien erst gar nicht in die Studie eingeschlossen werden, vor allem aufgrund von Komorbiditäten und einem generell zu schlechten Gesundheitszustand (Karnofsky-Index < 60). Auch die meisten Studienabbrüche sind auf eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes mit Folgen wie Abbruch der Behandlung oder Verlegung auf andere Stationen zurückzuführen. In der Studienplanung wurde dieses Proband\*innenkollektiv unter anderem aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit einer ausgeprägten TF gewählt.

Die Heterogenität der untersuchten Gruppe bezüglich der primären Tumorentität und des Tumorstadiums ist groß; dies kann zu Verzerrungen führen, die man in zukünftigen Untersuchungen vermeiden sollte.

Um die in dieser Pilotstudie gemessenen Effekte zu überprüfen, bedarf es einer Untersuchung an einer größeren Patientengruppe. Dafür wäre es zielführend, aufgrund der oben aufgeführten Gründe eine Gruppe zu definieren, die generell einen besseren Gesundheitszustand und einen gleichen Primärtumor hat.

### **4.3 TF und äußere Anwendungen**

Die Literaturrecherche von Mühlenpfort et al. zu äußeren Anwendungen bei Patient\*innen mit onkologischen Erkrankungen zeigt, dass es bisher wenig wissenschaftliche Untersuchungen auf diesem Gebiet gibt, legt aber nahe, dass äußere Anwendungen das Wohlbefinden der Patient\*innen unter Antitumorthherapie verbessern können und mit physischen und psychischen Effekten verbunden sind, die möglicherweise eine positive Wirkung auf die unterstützende Tumorbehandlung haben (37).

In einer Vorstudie, einer explorativen, kontrollierten und einfach verblindeten Mixed-Method-Studie an gesunden Probanden (36), auf die sich die Pilotstudie stützt, konnten eindeutige Effekte durch Anwendung von wärmenden Kompressen bezüglich des Erlebens von Entspannung und Wärme gemessen werden, die über die Wirkfaktoren Ruhe und Zuwendung hinausgehen (36). Darauf basiert das Konzept dieser Untersuchung.

Zur Wirksamkeit von Therapieansätzen der TF, die über das Berührungssystem und die Wärmeregulation arbeiten, gibt es bereits Daten mit eindeutigen Effekten (78). Berührung und Wärme sind zwei vermutete Komponenten der Wirkmechanismen von äußeren

Anwendungen (36). Die Thematik ist auch durch die Vergabe des Nobelpreises für Medizin im Jahre 2021 an David Julius und Ardem Patapoutian für die Entdeckung von Rezeptoren für Berührungs- und Temperaturempfinden aktuell (79). Über die Wirkkomponente Berührung können durch äußere Anwendungen biochemische und psychologische Reaktionen hervorgerufen werden, wie zum Beispiel ein Sinken des Blutdrucks und des Cortison- und Schmerzniveaus sowie ein erhöhter Oxytocin- und Serotoninspiegel (80), die in ihrem Zusammenwirken zu einem höheren Grad an Wohlbefinden führen. Oxytocin-vermittelte Effekte scheinen dabei im Mittelpunkt zu stehen. Oxytocin kann einen Einfluss auf Bereiche im Zentralnervensystem (ZNS) haben, die an der Regulation von sozialer Interaktion, Angst, Aggression, Schmerzwahrnehmung, Ruhe, Wohlbefinden und Stressreaktionen durch Modulation der Aktivität der HPA-Achse und des sympathischen und parasympathischen Nervensystems beteiligt sind (81). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch nichttoxische sensorische Stimulation der Haut, etwa durch warme Kompressen, die Freisetzung von Oxytocin mit Anti-Stress-Effekten verbunden ist (81).

Für den Wirkfaktor Wärme gibt es Studien, die eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch Wärmeanwendungen bei Patient\*innen beobachten, die unter TF leiden. Gezeigt haben dies zum Beispiel Ozdemir et al. in einer RCT-Studie, die wiederholte Wärmeanwendungen bei Patienten mit TF anhand von warmen Fußbädern untersucht (82). Eine weitere RCT-Studie zu warmen Kompressen bei Patienten mit Fatigue zeigt nach einer Anwendungsdauer von vier Wochen bei insgesamt mindestens zwölf Kompressen eine signifikante Verbesserung der TF gemessen anhand des MFI-20 (83). Auch Masuda et al. berichten, dass die wiederholte Anwendung von Wärmetherapie eindeutige positive Effekte auf die Symptomatik des chronischen Fatiguesyndroms habe (84). Die genauen Wirkmechanismen von wiederholten Wärmeanwendungen sind derzeit noch nicht spezifisch untersucht.

Zur phytotherapeutischen Komponente der Intervention gibt es für den Kontext äußere Anwendungen bisher keine größeren Untersuchungen in der Literatur. Antiinflammatorische Effekte der Schafgarbe sind aber vielfach belegt (54, 85). Fraglich ist, ob Schafgarbe transdermal in ausreichender Menge aufgenommen werden kann, um einen Einfluss auf die Pathogenese der TF zu haben.

Aufgrund des unverblindeten Charakters der Pilotstudie ist nicht bekannt, inwieweit die beobachtete Verbesserung der Fatigue durch die Schafgarbe selbst, die Anwendung der

wärmenden Kompresse, die sensomotorische Stimulation der Haut, die Zuwendung oder einen Placebo-Effekt oder, wie am ehesten zu vermuten, durch eine Kombination der genannten Faktoren bewirkt wurde.

Aus wissenschaftlicher Sicht könnte es sich lohnen, eine placebokontrollierte Studie durchzuführen, etwa Anwendungen von Leberkompressen mit und ohne Schafgarbe, um das Wissen über äußere Anwendungen zu erweitern.

#### **4.4 Diskussion der Methoden**

Aufgrund der verschiedenen Komponenten der Anwendung (Schafgarbe-Leberkom-  
presse) mit ihren jeweiligen Wirkmechanismen und ggf. Wirkfaktoren und den damit ver-  
muteten multiplen, evtl. auch synergistischen Effekten, die zum Großteil bisher wissen-  
schaftlich noch nicht untersucht wurden, kommen methodisch nur PROM infrage. Eton et  
al. plädieren für eine Nutzung von PROM in NHV&KIM-Studien, solange die Wirkmecha-  
nismen der untersuchten Intervention noch nicht verstanden sind (86).

NHV&KIM-Interventionen werden häufig bereits in der Praxis angewandt, bevor ihre  
Wirksamkeit und die zugrunde liegenden Wirkmechanismen wissenschaftlich untersucht  
sind (87). Systeme der NHV&KIM haben teilweise eine lange Tradition in der Patienten-  
versorgung. Sie beruhen auf unterschiedlichen Theorien, denen gemein ist, dass sie über  
ein biophysikalisches Modell hinausgehen, sich deutlich von der konventionellen westli-  
chen Biomedizin unterscheiden und in ihren Therapien einen ganzheitlichen Ansatz ver-  
folgen, der häufig auf eine Anregung salutogenetischer Selbstheilungsprozesse abzielt.  
Zudem sind die Therapien häufig hochindividuell (88).

In der konventionellen medizinischen Forschung ist ein umgekehrtes Vorgehen etabliert,  
vor allem in der Arzneimittelforschung. Hier werden an erster Stelle Wirkmechanismen  
im Labor untersucht, daraufhin zunächst am Tiermodell getestet und dann in Phase 1–3  
Studien am Menschen vorgenommen, bevor sie schlussendlich in der klinischen Praxis  
angewendet werden (88). Kienle et al. bezeichnen das Vorgehen der Untersuchung von  
NHV&KIM-Intervention als „reverse Forschungsstrategie“ (88). Damit stellt sich die  
Frage, inwieweit RCTs in diesem Kontext sinnvoll sind, da Wirkeffekte untersucht wer-  
den, bevor die zugrunde liegenden Wirk- und Funktionsmechanismen geklärt sind.

Auch bei der dieser Arbeit zugrunde liegenden Pilotstudie werden erfahrungsbasierte  
Wirkungen (subjektive Wahrnehmungen und Erfahrungswerte von Patient\*innen)

untersucht, ohne die genauen Funktionsmechanismen zu kennen. NHV&KIM-Interventionen beruhen zumeist auf synergistischen indirekten und direkten Effekten, deren Gesamteffekt „größer ist als die Summe seiner Teile“ (87). Klassische RCT-Studien werden wiederum typischerweise verwendet, um eine einzelne Komponente einer Intervention zu evaluieren. Wenn eine spezifische Wirkung unter einer bestimmten Bedingung, also eine spezifische Kausalität vermutet wird, dann sind RCT-Studien die richtige Methodik (87, 89).

Um NHV&KIM-Interventionen mit RCT zu untersuchen, müssen sie jedoch oftmals angepasst und in einzelne standardisierte und häufig simplifizierte Anwendungen zerlegt werden, um dem geforderten hohen Grad an innerer Validität einer RCT-Untersuchung zu entsprechen. Man kann vermuten, dass dies ursächlich ist für den offensichtlichen Unterschied („gap“) zwischen einerseits RCT-Studien in der NHV&KIM-Forschung, die nur geringe bis keine Effekte messen, und dem klinischen Nutzen von Patienten sowie positiven Berichten von NHV&KIM-Praktikern andererseits (87).

Forscher wie Fønnebø et al. schlagen daher für NHV&KIM-Interventionen ein wissenschaftliches Vorgehen vor, bei dem zuerst die zugrunde liegende Theorie und der kontextuelle Rahmen verstanden und dann Sicherheit und externe Validität geprüft werden sollen, bevor die Komponentenwirksamkeit geprüft und schlussendlich die biologischen Mechanismen dahinter verstanden werden sollen (87). Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen war es sinnvoll, zuerst eine klinische Studie ohne vollkommen geklärte Wirkmechanismen durchzuführen. Der nächste Schritt, um die gemessenen Effekte der Pilotstudie zu überprüfen, wäre eine Studie mit einer insgesamt größeren Anzahl an Studienteilnehmenden und eine Untersuchung zur Differenzierung der einzelnen Wirkfaktoren. Hierfür wäre, wie bereits erwähnt, eine größere und placebokontrollierte Studie denkbar. Auch sollte für zukünftige Untersuchungen ein insgesamt jüngeres und gesünderes Proband\*innenkollektiv gewählt werden, um Rekrutierungsschwierigkeiten und Studienabbrüche zu vermeiden, die in der Pilotstudie aufgrund der multimorbiden palliativen Patient\*innen mit einem durchschnittlich stark reduzierten Gesundheitszustand zustande kamen. Auch wäre ein homogeneres Kollektiv als in der Pilotstudie sinnvoll, um Verzerrungen der Ergebnisse zu vermeiden. Vorstellbar wäre eine Untersuchung an Patientinnen mit Mamma-Karzinom: Das mittlere Erkrankungsalter liegt einige Jahre unter dem Durchschnitt aller Krebserkrankungen, und aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung wäre es einfacher, Patientinnen mit gleichem Krankheitsstadium zu rekrutieren.



## 5 Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland 2017/2018. Robert-Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister 2021.
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo ESG, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP: Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023-75.
3. DKG, Deutsche Krebsgesellschaft: Leitlinienprogramm Onkologie: Patienten- und Gesundheitsleitlinien <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=8&type=0>.
4. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR: Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 2007; 12 Suppl 1: 4-10.
5. Joly F, Lange M, Dos Santos M, Vaz-Luis I, Di Meglio A: Long-Term Fatigue and Cognitive Disorders in Breast Cancer Survivors. *Cancers (Basel)* 2019; 11.
6. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR: Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer* 2006; 106: 751-8.
7. NCCN, National Comprehensive Cancer Network Fatigue. 2018.
8. Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W: Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12: 369-77.
9. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Miaskowski C, Scherr SL, Portenoy RK, Vogelzang NJ: Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000; 5: 353-60.
10. Neefjes EC, van der Vorst MJ, Blauwhoff-Buskermolen S, Verheul HM: Aiming for a better understanding and management of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2013; 18: 1135-43.
11. Bower JE: Cancer-related fatigue: mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 597-609.
12. Wang XS, Woodruff JF: Cancer-related and treatment-related fatigue. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 446-52.
13. Bower JE, Lamkin DM: Inflammation and cancer-related fatigue: mechanisms, contributing factors, and treatment implications. *Brain Behav Immun* 2013; 30: S48-57.

14. Saligan LN, Olson K, Filler K, Larkin D, Cramp F, Yennurajalingam S, Escalante CP, del Giglio A, Kober KM, Kamath J, Palesh O, Mustian K: The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Support Care Cancer* 2015; 23: 2461-78.
15. Mustian KM, Peppone LJ, Palesh OG, Janelins MC, Mohile SG, Purnell JQ, Darling TV: Exercise and Cancer-related Fatigue. *US Oncol* 2009; 5: 20-3.
16. Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, Tannock IF: Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 887-99.
17. Jager A, Sleijfer S, van der Rijt CC: The pathogenesis of cancer related fatigue: could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? *Eur J Cancer* 2008; 44: 175-81.
18. Lee BN, Dantzer R, Langley KE, Bennett GJ, Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA, Miller AH, Payne R, Reuben JM, Wang XS, Cleeland CS: A cytokine-based neuroimmunologic mechanism of cancer-related symptoms. *Neuroimmunomodulation* 2004; 11: 279-92.
19. Bower JE, Ganz PA, Dickerson SS, Petersen L, Aziz N, Fahey JL: Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 92-100.
20. Weis J: Cancer-related fatigue: prevalence, assessment and treatment strategies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011; 11: 441-6.
21. Seyidova-Khoshknabi D, Davis MP, Walsh D: Review article: a systematic review of cancer-related fatigue measurement questionnaires. *Am J Hosp Palliat Care* 2011; 28: 119-29.
22. Hinz A, Benzing C, Brähler E, Zenger M, Herzberg PY, Finck C, Schmalbach B, Petrowski K: Psychometric Properties of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), Derived From Seven Samples. *J Pain Symptom Manage* 2020; 59: 717-23.
23. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC: The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; 39: 315-25.
24. Keene MR, Heslop IM, Sabesan SS, Glass BD: Complementary and alternative medicine use in cancer: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract* 2019; 35: 33-47.
25. Homberg A, Scheffer, C., Brinkhaus, B., Fröhlich, U., Huber, R., Joos, S., Klose, P., Kramer, K., Oritz, M., Rostock, M., Valentini, J., Stock-Schröer, B. : Naturheilkunde, Komplementäre und Integrative Medizin in der medizinischen Ausbildung – Positionspaper aus dem GMA-Ausschuss Integrative Medizin und Perspektivenpluralismus. *GMS Journal for Medical Education* 2022; 39 (2).
26. Esch T, Brinkhaus B: Neue Definitionen der Integrativen Medizin: Alter Wein in neuen Schläuchen? *Complement Med Res* 2020; 27: 67-9.

27. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M: How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther* 2012; 11: 187-203.
28. Gras M, Vallard A, Brosse C, Beneton A, Sotton S, Guyotat D, Fournel P, Daguene E, Magné N, Morisson S: Use of Complementary and Alternative Medicines among Cancer Patients: A Single-Center Study. *Oncology* 2019; 97: 18-25.
29. Finnegan-John J, Molassiotis A, Richardson A, Ream E: A systematic review of complementary and alternative medicine interventions for the management of cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther* 2013; 12: 276-90.
30. Molassiotis A, Bardy J, Finnegan-John J, Mackereth P, Ryder DW, Filshie J, Ream E, Richardson A: Acupuncture for cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a pragmatic randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4470-6.
31. Roths Schuh KE: *Naturheilbewegung, Reformbewegung, Alternativbewegung*. Stuttgart: Hippokrates; 1983.
32. Weisser S: *Effekte von Leberwickeln auf die exkretorische Leberfunktion. Eine randomisierte Cross-over-Studie bei Gesunden* Medizinische Fakultät: Albert-Ludwigs-Universität Freiburg 2006.
33. Strasser H: Wilhelm Winternitz zum 70. Geburtstag. *Dtsch Med Wochenschr* 1905; 31: 352-3.
34. Michalsen A: Wickel und Auflagen. In: Huber R, Michalsen A, (eds.): *Checkliste Komplementärmedizin*. Stuttgart: Karl F. Haug 2014; p. 201-5.
35. Bachmann S, Längler A: *Grundlagen von Hydro- und Thermotheapie. Hausmittel in der modernen Medizin*. Tees, Wickel, Bäder & Co. München: Urban & Fischer/Elsevier; 2005.
36. Stritter W, Gross MM, Miltner D, Rapp D, Wilde B, Eggert A, Steckhan N, Seifert G: More than just warmth-The perception of warmth and relaxation through warming compresses. *Complement Ther Med* 2020; 54: 102537.
37. Mühlenpfordt I, Stritter W, Bertram M, Ben-Arye E, Seifert G: The power of touch: external applications from whole medical systems in the care of cancer patients (literature review). *Supportive Care in Cancer* 2020; 28: 461-71.
38. Simões-Wüst AP, Saltzweid G, Herr IS, Rist L: Wie Patienten Wickelanwendungen (ein)schätzen: Ergebnisse einer Umfrage in einem anthroposophischen Akutspital. *Swiss Journal of Integrative Medicine* 2012; 24: 299-305.
39. Tefner IK, Gaál R, Koroknai A, Ráthonyi A, Gáti T, Monduk P, Kiss E, Kovács C, Bálint G, Bender T: The effect of Neydharting mud-pack therapy on knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind follow-up pilot study. *Rheumatol Int* 2013; 33: 2569-76.

40. Király M, Kóvári E, Hodosi K, Bálint PV, Bender T: The effects of Tizzasüly and Kolop mud pack therapy on knee osteoarthritis: a double-blind, randomised, non-inferiority controlled study. *Int J Biometeorol* 2020; 64: 943-50.
41. Nagashima Y, Oda H, Igaki M, Suzuki M, Suzuki A, Yada Y, Tsuchiya S, Suzuki T, Ohishi S: Application of heat- and steam-generating sheets to the lumbar or abdominal region affects autonomic nerve activity. *Auton Neurosci* 2006; 126: 68-71.
42. Nagashima Y, Igaki M, Suzuki A, Tsuchiya S, Yamazaki Y, Hishinuma M, Oh-Ishi S, Majima M: Application of a heat- and steam-generating sheet increases peripheral blood flow and induces parasympathetic predominance. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011: 965095.
43. Miltner D: Wie beeinflussen wärmende Wickelanwendungen durch Stimulation der Herzratenvariabilität das physiologische Herzkreislaufsystem? : Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie der Medizinischen Fakultät. Berlin: Charité – Universitätsmedizin Berlin 2021.
44. Huber R, Weisser S, Luedtke R: Effects of abdominal hot compresses on indocyanine green elimination: a randomized cross over study in healthy subjects. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 27.
45. Fingado M: Therapeutische Wickel und Kompressen: Handbuch aus der Ita Wegman Klinik: Natura; 2012.
46. vom Hagen U: Wickel und Auflagen in der onkologischen Pflege. *Heilberufe* 2015; 67: 30-3.
47. Schier J, Bruchner N: Schafgarbe-Tee-Leberwickel bei Chemotherapie-assoziierten Beschwerden bei einem 40-jährigen Patienten mit Seminom – eine Kasuistik. *Der Merkurstab Zeitschrift für Anthroposophische Medizin* 2016; 69: 134-8.
48. Villalva M, Jaime L, Villanueva-Bermejo D, Lara B, Fornari T, Reglero G, Santoyo S: Supercritical anti-solvent fractionation for improving antioxidant and anti-inflammatory activities of an *Achillea millefolium* L. extract. *Food Res Int* 2019; 115: 128-34.
49. Saeidnia S, Gohari A, Mokhber-Dezfuli N, Kiuchi F: A review on phytochemistry and medicinal properties of the genus *Achillea*. *Daru – Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences* 2011; 19: 173-86.
50. Bystrom LM: Review of Herbal Preparations Used in Dentistry (Yarrow) [http://herbalgram.org/resources/herbclip/issues/bin\\_495/111314-495/](http://herbalgram.org/resources/herbclip/issues/bin_495/111314-495/).
51. Applequist WL, Moerman DE: Yarrow (*Achillea millefolium* L.): A Neglected Panacea? A Review of Ethnobotany, Bioactivity, and Biomedical Research. *Economic Botany* 2011; 65: 209-25.

52. EMA, European Medicinal Agency: List of references supporting the assessment of *Achillea millefolium* L., herba. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) 2020.
53. Ali N, Shah SW, Ahmed G, Shah I, Shoaib M, Junaid M, Ali W: Acute toxicity and antispasmodic activities of *Achillea wilhelmsii* C. Koch. *Pak J Pharm Sci* 2014; 27: 309-15.
54. Poletto P, Alvarez-Rivera G, Torres TM, Mendiola JA, Ibañez E, Cifuentes A: Compressed fluids and phytochemical profiling tools to obtain and characterize antiviral and anti-inflammatory compounds from natural sources. *Trends Analyt Chem* 2020; 129: 115942.
55. Benedek B, Kopp B: *Achillea millefolium* L. s.l. revisited: recent findings confirm the traditional use. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157: 312-4.
56. Mannila E, Marti-Quijal FJ, Selma-Royo M, Calatayud M, Falcó I, de la Fuente B, Barba FJ, Collado MC, Linderborg KM: In Vitro Bioactivities of Food Grade Extracts from Yarrow (*Achillea millefolium* L.) and Stinging Nettle (*Urtica dioica* L.) Leaves. *Plant Foods for Human Nutrition* 2022.
57. Khan AU, Gilani AH: Blood pressure lowering, cardiovascular inhibitory and bronchodilatory actions of *Achillea millefolium*. *Phytother Res* 2011; 25: 577-83.
58. Yaesh S, Jamal Q, Khan AU, Gilani AH: Studies on hepatoprotective, antispasmodic and calcium antagonist activities of the aqueous-methanol extract of *Achillea millefolium*. *Phytother Res* 2006; 20: 546-51.
59. Akram M: Minireview on *Achillea millefolium* Linn. *J Membr Biol* 2013; 246: 661-3.
60. Ali SI, Gopalakrishnan B, Venkatesalu V: Pharmacognosy, Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Achillea millefolium* L.: A Review. *Phytother Res* 2017; 31: 1140-61.
61. Jenabi E, Fereidoony B: Effect of *Achillea Millefolium* on Relief of Primary Dysmenorrhea: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28: 402-4.
62. Miranzadeh S, Adib-Hajbaghery M, Soleymanpoor L, Ehsani M: Effect of adding the herb *Achillea millefolium* on mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis in cancer patients: A double-blind randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs* 2015; 19: 207-13.
63. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP: Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer* 1980; 45: 2220-4.
64. Purcell A, Fleming J, Bennett S, Burmeister B, Haines T: Determining the minimal clinically important difference criteria for the Multidimensional Fatigue Inventory in a radiotherapy population. *Support Care Cancer* 2010; 18: 307-15.

65. Mehnert-Theuerkauf A, Müller D, Lehmann C, Koch U: Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers: Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 2006; 54: 213-23.
66. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-76.
67. Schwarz R, Krauss O, Hinz A: Fatigue in the general population. *Onkologie* 2003; 26: 140-4.
68. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Sullivan M: EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer 1995.
69. Ownby KK: Use of the Distress Thermometer in Clinical Practice. *J Adv Pract Oncol* 2019; 10: 175-9.
70. Sung YT, Wu JS: The Visual Analogue Scale for Rating, Ranking and Paired-Comparison (VAS-RRP): A new technique for psychological measurement. *Behav Res Methods* 2018; 50: 1694-715.
71. Schier J, Bruchner N: Schafgarbe-Tee-Leberwickel bei Chemotherapie-assoziierten Beschwerden bei einem 40-jährigen Patienten mit Seminom – eine Kasuistik. *Der Merkurstab* 2016.
72. Field A: *Discovering statistics using IBM SPSS Statistics*: Sage; 2013.
73. Albers C, Lakens D: When power analyses based on pilot data are biased: inaccurate effect size estimators and follow-up bias. *J Exp Soc Psychol* 2018; 74: 187-95.
74. Ghadjar P, Stritter W, von Mackensen I, Mehrhof F, Foucré C, Ehrhardt VH, Beck M, Gebert P, Kalinauskaite G, Luchte JS, Stromberger C, Budach V, Eggert A, Seifert G: External application of liver compresses to reduce fatigue in patients with metastatic cancer undergoing radiation therapy: a randomized clinical trial. *Radiat Oncol* 2021; 16: 76.
75. Mustian KM, Darling TV, Janelsons MC, Jean-Pierre P, Roscoe JA, Morrow GR: Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *US Oncol* 2008; 4: 19-23.
76. Therkluson T: Topical Ginger Treatment With a Compress or Patch for Osteoarthritis Symptoms. *J Holist Nurs* 2014; 32: 173-82.
77. Jereczek-Fossa BA, Marsiglia HR, Orecchia R: Radiotherapy-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41: 317-25.

78. Müller-Oerlinghausen B, Eggart M, Norholt H, Gerlach M, Kiebgis GM, Arnold MM, Moberg KU: Touch Medicine: a complementary therapeutic approach exemplified by the treatment of depression [Berührungsmedizin – ein komplementärer therapeutischer Ansatz unter besonderer Berücksichtigung der Depressionsbehandlung]. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147: e32–e40.
79. Logan DW: Hot to touch: the story of the 2021 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Dis Model Mech* 2021; 14.
80. Field T: Touch for socioemotional and physical well-being: A review. *Developmental Review* 2010; 30: 367-83.
81. Uvnäs-Moberg K, Handlin L, Petersson M: Self-soothing behaviors with particular reference to oxytocin release induced by non-noxious sensory stimulation. *Front Psychol* 2014; 5: 1529.
82. Akyuz Ozdemir F, Can G: The effect of warm salt water foot bath on the management of chemotherapy-induced fatigue. *Eur J Oncol Nurs* 2021; 52: 101954.
83. Ameri M, Ebrahimi H, Khosravi A, Mirhosseini S, Khatibi MR: Effect of Local Warm Compression on Restless Leg Syndrome and Fatigue among Critical Care Nurses: A Parallel Randomized Clinical Trial. *Crit Care Res Pract* 2022; 2022: 7330308.
84. Masuda A, Kihara T, Fukudome T, Shinsato T, Minagoe S, Tei C: The effects of repeated thermal therapy for two patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2005; 58: 383-7.
85. Freysdottir J, Logadottir OT, Omarsdottir SS, Vikingsson A, Hardardottir I: A polysaccharide fraction from *Achillea millefolium* increases cytokine secretion and reduces activation of Akt, ERK and NF- $\kappa$ B in THP-1 monocytes. *Carbohydr Polym* 2016; 143: 131-8.
86. Eton DT, Bauer BA, Sood A, Yost KJ, Sloan JA: Patient-reported outcomes in studies of complementary and alternative medicine: problems, solutions, and future directions. *Explore (NY)* 2011; 7: 314-9.
87. Fønnebø V, Grimsgaard S, Walach H, Ritenbaugh C, Norheim AJ, MacPherson H, Lewith G, Launsø L, Koithan M, Falkenberg T, Boon H, Aickin M: Researching complementary and alternative treatments: the gatekeepers are not at home. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 7.
88. Kienle GS, Albonico H-U, Fischer L, Frei-Erb M, Hamre HJ, Heusser P, Matthiessen PF, Renfer A, Kiene H: Complementary therapy systems and their integrative evaluation. *Explore (NY)* 2011; 7: 175-87.
89. Walach H, Jonas WB, Lewith GT: The role of outcomes research in evaluating complementary and alternative medicine. *Clinical Research in Complementary Therapies*. München: Academia 2002; p. 29-45.

## 6 Appendix

### 6.1 MFI-20

Patientencode

Bitte geben Sie zuerst das **Datum** und die **Uhrzeit** an:

\_\_\_\_ : \_\_\_\_ Uhr  
 Tag    Monat    Jahr

#### Fragen zu Erschöpfung / Fatigue

Bitte beurteilen Sie, inwieweit die folgenden Aussagen in der letzten Woche für Sie zutrafen.

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



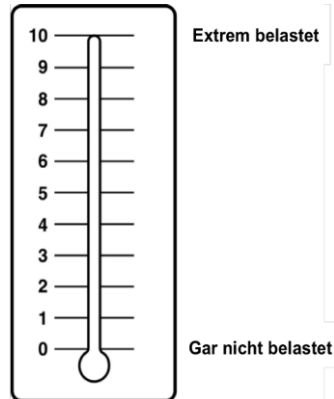


### 6.3 NCCN DT

Patientencode

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

© National Comprehensive Cancer Network



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

JA	NEIN		JA	NEIN	
		<b>Praktische Probleme</b>			<b>Körperliche Probleme</b>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Wohnsituation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Äußeres Erscheinungsbild
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Versicherung / Finanzielle Probleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Waschen, Ankleiden
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Arbeit / Ausbildung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Atmung
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Beförderung / Transport	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Veränderungen beim Wasser lassen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Behandlungsentscheidungen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verstopfung
		<b>Familiäre Probleme</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Durchfall
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Umgang mit Kindern	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Essen / Ernährung
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Umgang mit dem Partner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Erschöpfung / Müdigkeit (Fatigue)
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Fähigkeit Kinder zu bekommen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Angeschwollen / aufgedunsen fühlen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Familiäre Gesundheitsprobleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Fieber
		<b>Emotionale Probleme</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Bewegung / Mobilität
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sorgen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verdauungsstörungen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Ängste	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Gedächtnis / Konzentration
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Traurigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Entzündungen im Mundbereich
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Depression	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Übelkeit
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Nervosität	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Trockene / verstopfte Nase
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verlust des Interesses an alltäglichen Aktivitäten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Schmerzen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<b>Spirituelle oder religiöse Fragen</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sexuelle Probleme
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Trockene / juckende Haut
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Schlaf
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Kribbeln in Händen / Füßen

## 6.4 VAS

Patientencode

--	--	--	--	--	--	--	--

Im Folgenden sehen Sie einige Skalen. Bitte setzen Sie Ihr Kreuz an der Stelle, welche Ihrem **momentanen Zustand** am besten entspricht.

Bitte lassen Sie **keine Frage aus!**

←	++	+	0	+	++	→
Ich bin total angespannt.				Ich bin ganz entspannt.		

←	++	+	0	+	++	→
Ich bin voll innerer Unruhe.				Ich bin sehr ruhig.		

←	++	+	0	+	++	→
Ich bin extrem müde.				Ich bin ganz wach und aufmerksam.		

←	++	+	0	+	++	→
Ich fühle mich antriebslos.				Ich fühle mich tatkräftig.		

←	++	+	0	+	++	→
Ich fühle mich erschöpft.				Ich fühle mich ausgeruht/ frisch.		

←	++	+	0	+	++	→
Ich habe kalte Hände u/o Füße.				Ich habe warme Hände u/o Füße.		

←	++	+	0	+	++	→
Ich habe Schmerzen.				Ich habe keine Schmerzen.		

## 6.5 Tabelle deskriptive Werte

	v0		v1		v2	
	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
allgemeine Fatigue	14.17 (2.21)	14.92 (1.93)	15.36 (3.32)	16.50 (2.65)	13.08 (2.81)	15.42 (3.34)
physische Fatigue	16.17 (3.61)	17.17 (2.44)	15.18 (3.82)	16.75 (3.28)	15.33 (3.70)	16.75 (2.99)
reduzierte Aktivität	15.92 (3.90)	17.00 (3.46)	15.36 (3.32)	16.92 (2.68)	14.17 (3.46)	16.42 (3.42)
reduzierte Motivation	12.00 (3.74)	10.92 (3.32)	12.45 (3.21)	11.58 (3.70)	11.92 (3.23)	13.50 (3.97)
mentale Fatigue	11.42 (3.37)	11.58 (4.93)	11.82 (3.89)	11.83 (4.37)	10.17 (3.13)	11.58 (3.82)
Distress-Thermometer	5.83 (2.52)	6.14 (1.92)	5.20 (2.29)	5.86 (2.47)	5.00 (2.14)	5.68 (2.55)
VAS_1	-0.17 (1.17)	8.46 (28.53)	16.58 (38.51)	8.00 (28.67)	8.67 (28.48)	7.79 (28.74)
VAS_2	0.08 (1.16)	8.54 (28.50)	17.04 (38.29)	7.75 (28.75)	8.79 (28.44)	8.25 (28.60)
VAS_3	-0.63 (1.11)	7.83 (28.72)	16.38 (38.60)	7.42 (28.85)	8.21 (28.62)	7.25 (28.91)
VAS_4	-0.42 (1.10)	7.71 (28.76)	16.29 (38.64)	7.33 (28.88)	8.25 (28.59)	7.33 (28.88)
VAS_5	-0.75 (0.97)	7.29 (28.89)	16.21 (38.68)	7.17 (28.93)	7.96 (28.69)	7.13 (28.95)
VAS_6	0.13 (1.38)	8.13 (28.66)	16.88 (38.41)	8.33 (28.58)	8.71 (28.47)	8.50 (28.53)
VAS_7	-0.63 (1.21)	7.88 (28.73)	16.75 (38.44)	7.63 (28.81)	8.33 (28.58)	7.96 (28.70)
Lebensqualität	30.56 (23.12)	27.78 (19.25)	35.61 (16.28)	31.94 (14.14)	37.50 (18.97)	33.33 (18.12)
körperliche Funktion	27.78 (24.75)	28.89 (18.50)	28.48 (17.91)	35.15 (26.85)	25.00 (20.72)	26.67 (20.89)
neue Rollenfunktion	23.61 (35.15)	19.44 (35.41)	16.67 (27.22)	26.67 (33.52)	27.78 (33.58)	11.11 (17.88)
emotionale Funktion	38.64 (23.06)	43.06 (30.33)	59.09 (21.56)	41.67 (30.43)	56.25 (27.78)	52.08 (31.00)
kognitive Funktion	66.67 (26.59)	53.03 (38.60)	75.76 (21.56)	47.22 (30.84)	68.18 (31.14)	62.50 (30.26)
soziale Funktion	37.50 (33.43)	47.22 (36.12)	37.88 (33.41)	40.28 (41.11)	37.88 (37.34)	41.67 (37.94)
Fatigue	78.70 (23.91)	83.33 (18.04)	75.76 (26.21)	78.89 (29.37)	76.85 (20.90)	81.48 (20.83)
Übelkeit/Erbrechen	37.88 (38.79)	29.17 (34.91)	15.15 (24.10)	31.82 (32.02)	30.56 (38.16)	43.06 (39.86)
Schmerzen	66.67 (38.27)	56.94 (39.86)	48.48 (31.14)	56.94 (42.91)	59.09 (33.63)	52.78 (40.72)
Kurzatmigkeit	38.89 (42.24)	44.44 (41.03)	30.30 (31.46)	39.39 (44.27)	36.11 (41.34)	50.00 (36.24)
Schlafstörungen	61.11 (31.25)	55.56 (35.77)	36.67 (24.60)	44.44 (41.03)	41.67 (35.18)	50.00 (43.81)
Appetitmangel	47.22 (33.21)	44.44 (41.03)	24.24 (26.21)	44.44 (29.59)	38.89 (39.78)	52.78 (38.82)
Obstipation	47.22 (41.34)	30.56 (38.82)	39.39 (35.96)	33.33 (39.44)	41.67 (42.94)	33.33 (37.61)
Diarrhö	16.67 (33.33)	22.22 (32.82)	9.09 (21.56)	36.11 (45.97)	18.18 (34.52)	19.44 (26.43)
Finanzielle Auswirkung	33.33 (31.78)	41.67 (42.94)	33.33 (25.82)	36.11 (30.01)	41.67 (37.94)	36.11 (41.34)

## **7 Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Irina von Mackensen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Äußere Anwendungen zur Verbesserung der Tumor-assoziierten Fatigue bei Patient\*innen mit metastasierter Tumorerkrankung – Eine randomisierte klinische Pilotstudie/External applications to reduce cancer-related fatigue in patients with metastatic cancer – A randomized clinical pilot study “ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité –Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum, Unterschrift

## 8 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Irina von Mackensen hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Ghadjar P, Stritter W, von Mackensen I, Mehrhof F, Foucré C, Ehrhardt VH, Beck M, Gebert P, Kalinauskaite G, Luchte JS, Stromberger C, Budach V, Eggert A, Seifert G. External application of liver compresses to reduce fatigue in patients with metastatic cancer undergoing radiation therapy, a randomized clinical trial. *Radiat Oncol*, 19. April 2021;16(1):76.

Beitrag im Einzelnen: Studienplanung gemeinsam mit Prof. Dr. med. P. Ghadjar, Prof. Dr. med. G. Seifert und Dr. rer. medic. W. Stritter. In der Durchführung der Studie die Datengewinnung durch Ausgabe und Einsammeln der psychometrischen Erhebungsinstrumente und die Vorbereitung und Anlage der Kompressen. In der Auswertung der Daten die Eingabe der Daten und Beitrag zur Auswertung und zur Verfassung der Publikation.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **9 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 10 Publikationsliste

Ghadjar P, Stritter W, von Mackensen I, Mehrhof F, Foucré C, Ehrhardt VH, Beck M, Gebert P, Kalinauskaite G, Luchte JS, Stromberger C, Budach V, Eggert A, Seifert G. External application of liver compresses to reduce fatigue in patients with metastatic cancer undergoing radiation therapy, a randomized clinical trial. *Radiat Oncol*, 19. April 2021;16(1):76.

Foucré C, Schulz S, Stritter W, von Mackensen I, Luchte J, Ivaki P, Voss A, Ghadjar P, Seifert G. Randomized Pilot Trial Using External Yarrow Liver Compress Applications with Metastatic Cancer Patients Suffering from Fatigue: Evaluation of Sympathetic Modulation by Heart Rate Variability Analysis. *Integr Cancer Ther*. 2022 Jan-Dec;21:15347354221081253.



## **11 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Pirus Ghadjar für die Überlassung des Themas bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Dr. rer. medic. Wiebke Stritter für ihre ausgezeichnete Betreuung, eine bessere Betreuerin hätte ich mir nicht wünschen können.

Prof. Dr. med. Georg Seifert möchte ich meinen Dank für die engagierte Leitung seiner spannenden Arbeitsgruppe aussprechen.

Bei dem Studienteam und dem Stationspersonal möchte ich mich ausdrücklich für die Unterstützung an der Durchführung der Studie bedanken.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Mitstreiterin Clara Foucré für ihre freundschaftliche Zusammenarbeit von der Studienplanung bis zur Abgabe der Dissertation bedanken.

Meiner Familie, besonders meinen vier Schwestern, möchte ich vielmals für die Unterstützung bei der Kinderbetreuung während der Arbeit an dieser Dissertation danken.