

2. Methodik

2.1 Untersuchungskollektiv

Die Studie fand in einem Zeitraum von Januar 2001 bis Oktober 2004 an der Medizinischen Klinik III (Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin) der Charité, Campus Benjamin Franklin statt.

Als Teilnehmer wurden stationäre Patienten mit hämatologischen Neoplasien, die sich im Rahmen ihres Aufenthaltes einer intensivierten Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation unterzogen, rekrutiert.

Einschlusskriterien für die Teilnahme waren:

- histo- bzw. zytologisch nachgewiesene hämatologische Neoplasie (Leukämie, Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Plasmozytom),
- aktuelle Behandlung in Form einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer peripherer Stammzelltransplantation,
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren,
- gehfähig.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit

- kardiovaskulärer Pathologie (Koronare Herzkrankheit, ventrikuläre Herzrhythmusstörungen >Lown III, Herzinsuffizienz),
- Skelettinstabilität mit der Gefahr von pathologischen Frakturen oder einer Kompression des Spinalkanals,
- Epilepsie bzw. Krampfanfällen,
- Thrombopenie $<20.000 \times 10^9/l$,
- Psychosen,
- rheumatischen Erkrankungen, deren Symptome durch eine Bewegungstherapie verschlechtert werden könnten,
- insulinpflichtigem Diabetes mellitus,
- mangelhaftem Ernährungszustand (Body-Mass-Index < 18),
- Adipositas (Body-Mass-Index > 30),

- assoziierten chronischen internistischen Erkrankungen,
- chronischen Schmerzen, die bei körperlicher Belastung zunehmen.

Die Patienten wurden unmittelbar vor Beginn der Hochdosischemotherapie in Zusammenarbeit mit dem Personal der hämatologischen Stationen und des Transplantationslabors rekrutiert.

Insgesamt wurden 120 Patienten für die Teilnahme an der Studie in Betracht gezogen. Von ihnen wurden 26 Patienten bereits im Vorfeld von der Studie ausgeschlossen, da sie den Einschlusskriterien nicht entsprachen bzw. Ausschlusskriterien erfüllten. Die Daten von sechs weiteren Patienten konnten nicht berücksichtigt werden, da die genaue Zuordnung zur Trainings- bzw. Kontrollgruppe im Nachhinein nicht möglich war. Insgesamt acht Patienten erhielten zweimal eine Hochdosischemotherapie mit anschließender peripherer Blutstammzelltransplantation, wobei in die Auswertung jeweils nur ein Aufenthalt dieser Patienten einfluss.

Letztendlich wurde der stationäre Aufenthalt von insgesamt 80 Patienten ausgewertet. Die Patienten erhielten sowohl eine schriftliche als auch persönliche Informationen über die Teilnahme an der Studie und wurden über das Ziel, die Durchführung und eventuelle Nebenwirkungen des Trainings aufgeklärt. Alle Patienten lieferten eine schriftliche Einverständniserklärung.

Die Behandlungen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Chemotherapieprotokoll	Anzahl der Patienten (n)
Melphalan (200 mg/m ²) d-2	37
BEAM (BCNU 300mg/m ² d-5, Etoposid 200mg/m ² d-5 bis d-2, Ara C 2x200mg/m ² d-5 bis d-2, Melphalan 70 mg/m ² d-3 bis d-2)	20
Cyclophosphamid/TBI (Endoxan 60mg/kg d-5 bis d-4, Ganzkörperbestrahlung mit Tagesdosen von je 2x2 Gy an d -3 bis d-1)	17
Busulfan+Cyclophosphamid (Busulphan je 1mg/kg d-6 bis d-4, Cyclophosphamid 60 mg/kg d-3 bis d-2)	2
BCNU + Thiotepa (BCNU 400mg/m ² d-6, Thiotepa 5mg/kg d-5 bis d-4)	1
ICE (Ifosfamid 4000 mg/m ² d-5 bis d-3, Carboplatin 500 mg/m ² d-5 bis d-3, Etoposid 500mg/m ² d-5 bis d-3), Mesna 7200 mg/d als Dauerinfusion über 24 Std. an d-5 bis d-2 sowie 800 mg i.v. an d-5)	1
R-TEC (Rituximab 375mg/m ² d-5, Etoposid 500mg/m ² d-4 bis d-2, Treosulfan 14g/m ² d-4 bis d-2, Carboplatin 300mg/m ² d-4 bis d-2)	1
BEAT (BCNU 300mg/m ² d-5, Etoposid 200mg/m ² d-5 bis d-2, Cytosin-Arabinosid 2x200mg/m ² d-5 bis d-2, Treosulfan 10g/m ² d-3 bis d-2)	1

Tab. 1: Behandlungsprotokolle

2.2 Eingangsuntersuchung

Vor Beginn der intensivierten Chemotherapie erfolgte eine Aufnahmeuntersuchung aller Probanden. Dabei wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Kardiorespiratorische Untersuchungen

Die kardiorespiratorischen Untersuchungen bestanden aus:

- Ruhe-EKG,
- Belastungs-EKG,
- Laufbandergometrie und Spirometrie.

Zur Feststellung der körperlichen Leistungsfähigkeit liefen die Patienten zunächst bei einer Geschwindigkeit von 2 km/h und einer Steigung von 0% auf dem Laufbandergometer. In zweiminütigen Stufen wurde dann die Geschwindigkeit bei gleich bleibender Steigung um jeweils 1 km/h erhöht. Ab einer Geschwindigkeit von 6 km/h wurde diese beibehalten und stattdessen die Steigung um jeweils 3% pro Stufe erhöht. Am Ende jeder Stufe wurden die Laktatkonzentration und das subjektive Anstrengungsempfinden des Patienten mittels der Borg-Skala bestimmt. Als Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde die maximale Sauerstoffaufnahme ermittelt. Herzfrequenz, Blutdruck und EKG wurden während der vier Untersuchungen überwacht.

Die Wiedergabe der Stammzellen erfolgte bei allen Patienten ohne Komplikationen.

2.3 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht und Erkrankung mit Hilfe einer Tabelle mit Zufallszahlen. Dabei wurden die Patienten entweder der Trainings- oder der Kontrollgruppe zugewiesen. Die Patienten in der Trainingsgruppe führten während des stationären Aufenthalts ein Training auf dem Laufband durch, während die Patienten in der Kontrollgruppe nicht trainierten.

2.4 Trainingsprogramm

Während des stationären Aufenthalts führten die Patienten der Trainingsgruppe ein tägliches aerobes Training auf dem Laufband durch, welches am Tag nach Rückgabe der hämatopoetischen Stammzellen begann. Die Patienten wurden während des kompletten Trainings von medizinischem Personal beaufsichtigt.

Das Trainingsprogramm wurde nach einem Intervall-Training-Schema durchgeführt. Die Patienten wurden insgesamt fünf Mal über jeweils drei Minuten belastet. Zwischen den Belastungen pausierten die Patienten über drei Minuten, d.h. sie gingen bei der Hälfte der Trainingsgeschwindigkeit. Patienten, deren Trainingsgeschwindigkeit unter 4 km/h lag, saßen während der

Pause. Die Trainingsintensität lag bei 70 % der maximalen Sauerstoffaufnahme bzw. 80 % der maximalen Herzfrequenz, berechnet aus der Formel (220-Alter-Ruhepuls).

Die Patienten trainierten über insgesamt 30 Minuten, wobei die Dauer der Trainingsintervalle von Woche zu Woche gesteigert wurde. In der ersten Woche betrug sie, wie oben beschrieben, jeweils drei Minuten, in der zweiten Woche fünf Minuten. Falls die Dauer des stationären Aufenthaltes die zwei Wochen überschritt, wurde die Dauer der Belastungen jede Woche weiter verlängert und betrug in der dritten Woche acht, in der vierten zehn und in der fünften Woche 15 Minuten. Ab der sechsten Woche wurden die Patienten durchgehend über 30 Minuten belastet.

Abgebrochen bzw. pausiert wurde das Training bei Infekten, Fieber oder Schmerzen unbekannter Genese, einer Thrombopenie $<20.000 \times 10^9/l$, bei relevanten Herzrhythmusstörungen, muskulären Beschwerden und klinischen Komplikationen. Das Training wurde nach Abklingen der Beschwerden bzw. nach Korrektur der Thrombozytopenie fortgesetzt.

2.5 Abschlussuntersuchung

Unmittelbar vor der Entlassung wurde bei den Teilnehmern beider Gruppen eine Abschlussuntersuchung durchgeführt. Diese bestand, genauso wie die Eingangsuntersuchung, aus Ruhe- und Belastungs-EKG, Laufbandergometrie und Spiroergometrie.

2.6 Auswertung des klinischen Verlaufs

Nach der Entlassung wurden ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit anhand der Patientenakte die hämatologischen Befunde, die Laborparameter sowie die Toxizität der Chemotherapie nach den Kriterien des National Cancer Institute ausgewertet.

Folgende Parameter wurden erfasst:

- Dauer des stationären Aufenthalts in Tagen,
- Hämoglobinkonzentration in g/dl bei Aufnahme und Entlassung,
- Dauer der Thrombozytopenie $<20/nl$ und $<50/nl$ in Tagen,
- Anzahl der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate,
- Dauer der Neutropenie $<500/\mu l$ in Tagen,

- Dauer der Leukopenie <1000/ µl in Tagen,
- Fieberdauer in Tagen,
- Dauer der Antiemese in Tagen,
- Höchstwert des Kreatinins in µmol/l,
- Höchstwert des Harnstoffs im mmol/l.

Die weiteren Größen wurden anhand der National Cancer Institute common toxicity criteria (CTC) klassifiziert (Seegenschmiedt, M. H. et al. Deutsches Ärzteblatt 96(8): 384-389). Schweregrad von Mukositis, Diarrhoe, Nausea und Erbrechen wurden nach folgendem Schema beurteilt:

Grad Toxizität	0	1= gering/leicht	2= mäßig/deutlich	3= stark/ausgeprägt	4= lebensbedrohlich
Mukositis	keine	Geringes Erythem, Beläge oder geringe Schmerzen	Schmerzhafte, fleckige Mukositis, blutige Beläge, milde Analgetika	Konfluierende fibrinöse Mukositis, starke Schmerzen, starke Analgetika	Tiefe Ulzera, Hämorrhagie; PEG/parenterale Ernährung
Diarrhoe	keine	Gering vermehrt (2-3 Stühle/Tag)	Mäßig vermehrt (4-6 Stühle/Tag) o. nächtl. Stühle o. mäßige Krämpfe	Stark vermehrt (7-9 Stühle/Tag) oder Inkontinenz oder schwere Krämpfe	>10 Stühle/Tag oder blutige Diarrhoe
Nausea	keine	Gering, normale Nahrungsaufnahme möglich	Mäßig, Nahrungsaufnahme vermindert	Stark, keine Nahrungsaufnahme möglich	-
Erbrechen	keine	Gering (1 mal/Tag)	Mäßig (2 – 5 mal/Tag)	Stark (6 – 10 mal/Tag)	Bedrohlich (>10 mal/Tag) o. parenterale Ernährung

Tab. 2: Klassifikation der gastrointestinalen Toxizität

Die Nephrotoxizität der Chemotherapie wurde wie folgt ausgewertet:

Grad Toxizität	0	1= gering/leicht	2= mäßig/deutlich	3= stark/ausgeprägt	4= lebensbedrohlich
Kreatinin	keine	N - 1,5xN	1,5xN - 3,0xN	3,1xN - 6,0xN	> 6,0xN
Harnstoff (mg%)	<20/ 7,5	<30 oder: <11 mmol/l	31 – 50 oder: 11- 18 mmol/l	> 50 oder: 18 mmol/l	-
Proteinurie (g/l)	keine	< 3	3 – 10	> 10	Nephrotisches Syndrom
Hämaturie	keine	Mikrohämaturie	Makrohämaturie keine Gerinnsel	Makrohämaturie mit Gerinnseln; Blasen- spülung nötig	Transfusionsbedürf- tige Blutung oder Zystektomie nötig

Tab. 3: Klassifikation der renalen Toxizität

Die nächste Tabelle verdeutlicht die Auswertung der Hepatotoxizität.

Grad Toxizität	0	1= gering/leicht	2= mäßig/deutlich	3= stark/ausgeprägt	4= lebensbedrohlich
Bilirubin	normal	-	N - 1,5xN	1,5xN - 3,0xN	> 3,0xN
Transaminasen	normal	N - 2,5xN	2,6xN - 5,0xN	5,1xN - 20,0xN	> 20,0xN
Alkalische Phosphatase	normal	N - 2,5xN	2,6xN - 5,0xN	5,1xN - 20,0xN	> 20,0xN

Tab.4: Klassifikation der Hepatotoxizität

Die Tabelle 5 zeigt die Auswertung der Kardiotoxizität.

Grad Toxizität	0	1= gering/leicht	2= mäßig/deutlich	3= stark/ausgeprägt	4= lebensbedrohlich
Arrhythmie	keine	flüchtig, keine Therapie	wiederkehrend o. persistierend, nicht therapie- bedürftig	persistierend und therapiebedürftig	ventrikuläre Tachykardie oder Fibrillation; Monitoring nötig
Perikard	normal	Asymptomati- scher Erguss, keine Therapie	Perikarditis- symptomatik: Reiben, Brust- schmerz, EKG- Veränderungen	Symptomatischer Perikarderguss; Drainage oder spezifische Therapie	ausgeprägte Perikardtampo- nade; Drainage sofort nötig

Tab.5: Klassifikation der Kardiotoxizität

Die Ausprägung von Fieber, Infektionen und Blutungen ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Grad Toxizität	0	1= gering/leicht	2= mäßig/deutlich	3= stark/ausgeprägt	4= lebensbedrohlich
Körpertemperatur	normal	37,1 - 38,0°C	38,1 – 40°C	> 40°C für < 24h	> 40°C für > 24h o. verbunden mit Hypotension
Infektion	keine	Gering, nicht therapiebedürftig	Mäßig, orale Antibiotika nötig	Stark, i. v. Antibiotika/Antimykotika	Lebensbedrohliche Sepsis
Blutung	keine	Gering; keine Transfusion	Mäßig; 1 - 2 Transfusionen/ Episode	Stark; 3 - 4 Transfusionen/ Episode	Massiv; > 4 Transfusionen/ Episode

Tab.6: Klassifikation der klinischen Komplikationen Fieber, Infektion und Blutung

Der Ausprägung der Schmerzen wurden analog der Common Toxicity Criteria fünf mögliche Zustandsformen zugeordnet. Dabei bedeutet Grad 0 kein Schmerz, Grad 1 leichte Schmerzen, Grad 2 mäßiger Schmerz mit Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika und Grad 3 starker Schmerz und die Einnahme von Opioiden. Grad 4 kennzeichnet einen unerträglichen Schmerz.

2.7 Statistik

Stichprobengröße

Die primären Endpunkte der Studie waren die Dauer der Neutropenie und der Thrombopenie. Ein Unterschied zwischen beiden Gruppen von 10% oder mehr wurde als klinisch relevant angenommen. Um diesen Unterschied mit einer Wahrscheinlichkeit eines alpha-Fehlers von 0,05 und eines beta-Fehlers von 0,2 festzustellen, war ein Stichprobenumfang von mindestens 38 Patienten pro Gruppe notwendig.

Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 13.0 für Windows. Die normal verteilten Daten wurden mit Hilfe des T-Tests für nicht gepaarte Stichproben ausgewertet. Die Werte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die nicht normal verteilten Daten wurden mittels des U-Tests nach Mann-Whitney analysiert.

Die Auswertung der biometrischen Daten erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Vier Patienten, die in die Trainingsgruppe randomisiert wurden, konnten nicht wie vorgesehen am Trainingsprogramm teilnehmen. Ein Patient entwickelte eine Unterschenkelthrombose, ein weiterer musste wegen Herzrhythmusstörungen vom Training ausgeschlossen werden. Eine Patientin erlitt im Verlauf ihrer ersten Trainingseinheit eine Synkope, deren Genese trotz eingehender Diagnostik nicht geklärt werden konnte. Diese Patientin wurde deswegen vom Training ausgenommen. Der vierte Patient empfand das Laufbandtraining als zu anstrengend und lehnte daher die weitere Teilnahme ab.

Um die realen Auswirkungen des Trainings zu evaluieren, wurde eine zweite statistische Analyse durchgeführt. Bei dieser Analyse wurden die Daten der Patienten, die tatsächlich trainierten, mit denjenigen verglichen, die nicht trainierten. Die Ergebnisse dieser zweiten Evaluation deckten sich mit den Ergebnissen der Intention-to-treat-Analyse.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Ein p-Wert $<0,05$ wird als signifikant betrachtet.