

Aus der Medizinischen Klinik m.S. Infektiologie und Pneumologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung von prädiktiven Faktoren für die Entwicklung von Fatigue  
nach Chemotherapie bei Patienten mit Lungenkarzinom und Erfassung der  
Aktivität mit dem metabolischen Aktivitäts- und Lebensstilmonitor  
SenseWear®

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Matthias Roggen

aus Meerbusch

Datum der Promotion: 25.06.2017

## 1. Kurzfassung

**Einleitung:** Fatigue ist nach derzeitigem Kenntnisstand eine Erkrankung ohne organisch nachweisbare Ursache und wird definiert als ein multifaktorielles Müdigkeitssyndrom, das durch Schlaf nicht regeneriert werden kann. Das Auftreten einer Fatigue im Zusammenhang mit einer Malignomerkrankung (Cancer-Related Fatigue, CRF) tritt bei einem hohen Anteil von Patienten auf und wird in vielen Fällen durch die notwendige Chemo- oder Strahlentherapie erheblich verstärkt. Der Goldstandard zur Messung der Fatigue sind Fragebögen, die durch den Patienten bearbeitet werden und daher einen subjektiven Wert haben. Es mangelt an objektiven Messverfahren. Zielsetzung dieser Arbeit ist es, prädiktive Faktoren für die Entwicklung von CRF bei Lungenkarzinompatienten unter chemotherapeutischer Behandlung zu identifizieren. Ferner wurde versucht, die vom Patienten berichtete CRF mit Aktivitätsdaten zu korrelieren.

**Methoden:** Die Patienten nahmen an drei Studienvisiten zu Beginn der Wochen 1, 2 und 6 ihrer Chemotherapie teil. Zu den Visiten wurden verschiedene Fragebögen zu Fatigue, Depression, Angst und Ernährung ausgefüllt. Weiterhin wurden Kraftmessungen, ein 6-Minuten-Gehtest, eine Bioimpedanzanalyse und eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt. Zwischen Woche 1 und 2 trugen die Patienten das metabolische Armband SenseWear<sup>®</sup> (Bodymedia Inc.).

**Ergebnisse:** Die Studie schloss im Zeitraum von 2010 bis 2012 70 ambulante Patienten ein. 58 bzw. 41 der Patienten (83%, 59%) wurden bis Woche 2 bzw. 6 nachverfolgt. Es fand sich eine enge Korrelation von FACT-F und MFI-20-Fragebogen ( $\rho=-0,795$ ;  $p<0,01$ ) sowie all seinen Dimensionen. Der HADS-D korrelierte mäßig mit dem FACT-F ( $\rho=-0,479$ ;  $p<0,01$ ). Darüber hinaus fanden sich bei der Basisuntersuchung keine weiteren statistischen Assoziationen zwischen CRF und demographischen, Ernährungs-, Labor-, BIA-, Kraft- oder Lungenfunktionsparametern.

Die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest in Woche 1 korrelierte mäßig mit dem FACT-F ( $\rho=0,471$ ;  $p<0,01$ ). Für 23 Patienten konnten die SenseWear<sup>®</sup>-Daten ausgewertet werden. Die Aktivitätsdaten zeigten einen Abfall der täglichen Schrittzahl, der Aktivitätszeit und der durchschnittlichen METs in den Tagen nach der ersten Chemotherapie und danach eine tendenzielle Normalisierung. Signifikante Assoziationen mit anderen Messgrößen ergaben sich nicht.

**Schlussfolgerung:** Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen von CRF und demographischen, Ernährungs-, Labor-, BIA-, Kraft- oder Lungenfunktionsparametern. Dies stützt die Hypothese einer multifaktoriellen Genese der CRF. Der MFI-20 konnte keine klaren Vorteile gegenüber dem FACT-F belegen. Die Erfassung von Messwerten mit dem SenseWear<sup>®</sup>-Monitor war praktikabel. Die gemessenen Aktivitätsparameter spiegelten tageweise die Aktivitätsabnahme nach Gabe der Chemotherapie wieder.

## 1.1 Abstract

**Introduction:** Fatigue is based on current knowledge, a disease with no detectable organic cause and is defined as a multifactorial fatigue syndrome, which cannot be regenerated by sleep. At a frequency the fatigue occurs in the vast majority of patients with solid tumours. The Cancer-Related Fatigue (CRF) is greatly enhanced in many cases by the need for chemotherapy or radiation. The gold standards for measuring fatigue are questionnaires that are processed by the patient and therefore have a subjective value. There is a lack of objective measurement methods. The objective of this study is to identify predictive factors for the development of CRF in lung cancer patients undergoing chemotherapy treatment. Furthermore, an attempt was made to correlate the patient reported CRF with activity data.

**Methods:** The patients participated in three study visits at the beginning of week 1, 2 and 6 of their chemotherapy regiment. Among the visits different questionnaires for fatigue, depression, anxiety and nutrition were completed. Furthermore, force measurements, a 6-minute walk test, a bioelectrical impedance analysis and a pulmonary function test were carried out. Between week 1 and 2, the patients wore the metabolic bracelet SenseWear<sup>®</sup> (BodyMedia Inc.).

**Results:** 70 outpatients were enrolled between 2010 and 2012. 58 (83%) patients were tracked until week 2, while 41 (59%) were tracked until week 6. A close correlation of the FACT-F and MFI-20 ( $\rho = -0.795$ ,  $p < 0.01$ ) and all its dimensions was found. HADS-D correlated moderate to FACT-F ( $\rho = -0.479$ ,  $p < 0.01$ ). Furthermore no statistical significance was found for any measurement of nutrition, blood parameter, BIA, muscle force or lung parameter.

The distance walked in the 6-minute walk in week 1 correlated moderately with the baseline FACT-F ( $\rho = 0.471$ ,  $p < 0.01$ ). For 23 patients, the SenseWear<sup>®</sup> measurement was evaluated. The activity data showed a drop in the daily number of steps taken and the MET on the third day of the first treatment cycle and then a trend towards normalization. Significant associations with other variables did not occur.

**Conclusion:** There was no statistical significant correlation of CRF and any demographic, nutrition, blood, BIA, force, or lung parameter. That supports the hypothesis of a multifactorial origin of CRF. No clear advantage of the MFI-20 compared to the FACT-F could be shown. The SenseWear<sup>®</sup> bracelet proved to be very practical in the application. The physical activity displays a CRF after a given chemo therapy on a daily bases.

## 2. Inhaltsverzeichnis

<b>1. Kurzfassung</b>	<b>2</b>
1.1 Abstract	3
<b>2. Inhaltsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>3. Einleitung</b>	<b>8</b>
3.1 Definition von Fatigue	8
3.2. Klinik der Fatigue	9
3.2.1. Klassifikation nach ICD-10	9
3.3. Erklärungsansätze zur Cancer-related Fatigue (CRF)	11
3.3.1. Ansatz 1: Zentral oder peripher?	12
3.3.2. Ansatz 2: Multidimensional	12
3.3.3. Ansatz 3: Biochemisch	14
3.4. Quantifizierung einer Fatigue	17
3.4.1. Fatigue-Fragebögen	17
3.4.2 Experimentelle Verfahren	18
3.5. Zusammenfassung und Fragestellung	20
<b>4. Patienten und Methoden</b>	<b>20</b>
4.1. Ein - und Ausschlusskriterien	21
4.2. Studienvisiten	21
4.2 1. Visit 0	22
4.2 2. Visit 1	23
4.2 3. Visit 2	24
4.3 Körperliche Untersuchungen	24
4.3.1. Messen des Körpergewichts	24
4.3.2. 6-Minuten Gehstest	24
4.3.3. Kraftmessung der Hand	25
4.3.4. Bioimpedanzanalyse	25
4.3.5. Lungenfunktionstest	26
4.4. Fragebögen	26
4.4.1. Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue (FACT-F)	26
4.4.2. Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)	26
4.4.3. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	27

4.4.4. ECOG-Skala .....	27
4.5. SenseWear® - Armband .....	27
4.6. Statistik.....	31
<b>5. Ergebnisse.....</b>	<b>32</b>
5.1. Demographische und epidemiologische Eigenschaften der Patienten.....	32
5.2. Klinische Eigenschaften der Patienten.....	36
5.2.1. Stadium, Histologie und Therapie .....	37
5.2.2. Folgevisiten.....	39
5.2.3. Veränderung des Gewichts.....	40
5.2.4. FACT-F und MFI-20 bei Studieneinschluss.....	40
5.2.5. Fatigue im Studienverlauf.....	42
5.3. Parameter, die die Fatigue beeinflussen oder von ihr beeinflusst werden können .....	43
5.4. Fatigueverlauf im Unterschied der Populationen.....	48
5.5. 6-Minuten-Gehtest.....	50
5.6. Aktigraphie.....	51
<b>6. Diskussion.....</b>	<b>54</b>
6.1. Patientenkollektiv.....	55
6.2. Tumore in der Studie .....	57
6.3. Visitertermine und Compliance.....	58
6.4. Fatigue-Fragebögen .....	58
6.5. Veränderung von FACT-F im Verlauf .....	59
6.6. Fatigue assoziierte Parameter.....	60
6.6.1 Laborwerte und Fatigue .....	60
6.6.2. Depression und Fatigue .....	61
6.6.3. Körperkomposition und Fatigue .....	63
6.7. Sechs-Minuten Gehtest .....	64
6.8. SenseWear® Armband.....	65
6.9. Einschränkungen .....	69
6.10. Zusammenfassung.....	70
6.11. Ausblick .....	70

<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
<b>8.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>78</b>
<b>9.</b>	<b>Curriculum Vitae .....</b>	<b>79</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>81</b>

## 3. Einleitung

### 3.1 Definition von Fatigue

"Die Tumorererschöpfung, auch Fatigue genannt, bedeutet eine außerordentliche Müdigkeit, mangelnde Energiereserven oder ein massiv erhöhtes Ruhebedürfnis, das absolut unverhältnismäßig zu vorangegangenen Aktivitätsänderungen ist." (David Cella, 1995) <sup>1</sup>

Eine Krebsdiagnose hat für den Patienten und sein Umfeld weitreichende Folgen. Nicht nur die körperliche Belastung durch eine Chemotherapie fordert den Patienten heraus, sondern vor allem psychische Komponenten beeinflussen die Lebensqualität enorm. Die Diagnose und Therapie stellen für den Patienten immer einschneidende Ereignisse dar. Während sich die Ärzte den medizinischen Herausforderungen der Tumorthherapie stellen, muss die psychische Unterstützung zu großen Teilen von dem sozialen Umfeld geleistet werden. Nachdem akute Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen durch immer modernere Therapien besser kontrolliert werden können<sup>2</sup>, ist die Fatigue in den vergangenen Jahren verstärkt in den Fokus der medizinischen Behandlung von Krebspatienten gerückt. Die Fatigue ist die häufigste Nebenwirkung der Chemotherapie, aber weiterhin ein Thema, das trotz vielfältiger Forschungen nicht ausreichend definiert werden kann.

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist die Fatigue eine Erkrankung ohne organisch nachweisbare Ursache und wird definiert als ein multifaktorielles Müdigkeitssyndrom, das durch Schlaf nicht regeneriert werden kann.<sup>1</sup> Mit einer Häufigkeit von 70% bis 100% tritt die Fatigue bei der großen Mehrheit der Patienten mit soliden Tumoren auf.<sup>3</sup> Es ist bekannt, dass nach einer erfolgreichen Therapie noch 40% der Langzeitüberlebenden prostrahiert unter einer Fatigue leiden.<sup>1</sup> Das Auftreten einer Fatigue im Zusammenhang mit einer Malignomerkrankung (Cancer-Related Fatigue, CRF) wird in vielen Fällen durch die notwendige Chemo- oder Strahlentherapie erheblich verstärkt.

Die Multifaktorialität der CRF bedingt die Problematik der erschwerten Objektivierbarkeit dieser Erkrankung. Bisher war es nicht möglich, einen Verlaufsparemeter zu definieren, der alle Qualitäten der CRF in ihrer Gänze abbildet. Ohne einen Ausgangswert kann jedoch auch kein Zielwert bestimmt werden, wie es beispielsweise bei der

Schmerztherapie anhand einer Schmerzskala möglich ist. Um eine Therapie adäquat zu gestalten, ist jedoch ein Verständnis der Ätiologie der Symptome unabdingbar. Diese zu erfassen gestaltet sich bei der Fatigue schwierig und die Entwicklung einer Methode zur objektiven Messung der CRF steht noch aus.

## 3.2. Klinik der Fatigue

### 3.2.1. Klassifikation nach ICD-10

Die Klinik der Fatigue beschränkt sich nicht auf die rein körperliche Schwäche, sondern beinhaltet auch die geistige Schwäche in Bezug auf Konzentration, Motivation und Gedächtnis. In Tabelle 1 sind die möglichen Symptome nach ICD-10 zusammengefasst. Sechs (oder mehr) davon müssen täglich bzw. fast täglich während einer Zwei-Wochen-Periode im vergangenen Monat bestehen, und mindestens eines der Symptome muss deutliche Müdigkeit sein, um die Diagnose Fatigue zu stellen.<sup>1</sup>

Tabelle 1: Vorgeschlagene ICD-10-Kriterien für tumorbedingte Fatigue (2010)<sup>1</sup>

A1	<i>Deutliche Müdigkeit, Energieverlust oder verstärktes Ruhebedürfnis, welches in keinem Verhältnis zu aktuellen Veränderungen des Aktivitätsniveaus steht</i>
A2	<i>Beschwerden allgemeiner Schwäche oder schwerer Glieder</i>
A3	<i>Verminderte Fähigkeit zu Konzentration und Aufmerksamkeit</i>
A4	<i>Verringerte(s) Motivation oder Interesse an Alltagsaktivitäten</i>
A5	<i>Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf</i>
A6	<i>Schlaf wird nicht als erholsam und regenerierend erlebt</i>
A7	<i>Notwendigkeit starker Anstrengung, um Inaktivität zu überwinden</i>
A8	<i>Deutliche emotionale Reaktionen auf Fatigueproblematik (z. B. Traurigkeit, Frustration oder Reizbarkeit)</i>
A9	<i>Durch Müdigkeit bedingte Schwierigkeiten, alltägliche Aufgaben zu erledigen</i>
A10	<i>Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis</i>
A11	<i>Mehrere Stunden anhaltendes Unwohlsein nach Anstrengung</i>
B	<i>Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen</i>

<i>C</i>	<i>Aus Anamnese, körperlichen Untersuchungen oder Laborbefunden geht eindeutig hervor, dass die Symptome Konsequenzen einer Tumorerkrankung oder ihrer Behandlungen sind</i>
<i>D</i>	<i>Die Symptome sind nicht primär Konsequenzen einer komorbiden psychischen Störung, wie Major Depression, Somatoforme Störung oder Delir</i>

Die Fatigue und ihre Faktoren beeinflussen und belasten den Patienten mehr oder minder stark in seinem Alltag und sozialen Umfeld. Von klinischer Relevanz ist das Unvermögen des Patienten, seinen alltäglichen Aufgaben nachzukommen. Einige der auslösenden Faktoren sind durch klinische Daten bereits belegt oder werden als Einflussgrößen diskutiert. Als wichtigste Komorbiditäten der Fatigue sind die mentalen Veränderung Depression und Schlafverhalten hervorzuheben.

### *Depression*

Die Depression gilt als eine der am häufigsten auftretenden Begleiterkrankungen der Fatigue. Kontrovers diskutiert wird, ob dieser Koexistenz eine Abhängigkeit beider Erkrankungen zugrunde liegt. Zum einen finden sich Studien, die keine Verbindung zeigen.<sup>4-6</sup> Zum anderen können auch Studien identifiziert werden, die eine klare Verbindung von Depression und Fatigue sehen.<sup>7-9</sup> Betrachtet man den Publikationszeitraum der Studien, so zeigt sich, dass ältere Studien keine Verbindung zeigten, während neuere Untersuchungen einen Zusammenhang feststellen konnten. Zwei große neuere Reviews kommen nach Auswertung von 59 bzw. 30 Studien zu dem eindeutigen Schluss, dass CRF und Depression eine klare Verbindung haben.<sup>10,11</sup> So fanden Brown und Kroeneke in ihrem Review mit einer Gesamtfallzahl von über 12000 Patienten eine Korrelation von CRF und Depression von 0,56 (95% CI: 0,54-0,58).<sup>10</sup> Oh und Seo stellen klar, dass die Depression eine wichtige zu kontrollierende Nebendiagnose bei Krebspatienten ist.<sup>11</sup> Eine plötzliche Stimmungsverschlechterung wird sich sowohl für den Patienten, als auch für sein Umfeld negativ auf die Lebensqualität auswirken.

Wichtig ist zudem die Abgrenzung der Fatigue von einer Major Depression, wie in Kriterium D beschrieben. Die ICD-10 Kriterien für eine Major Depression ähneln denen einer Fatigue. In der Psychiatrie wird die Fatigue als Diagnosekriterium für eine Depression herangezogen. Teilweise wird die Fatigue als Symptom einer depressiven

Grunderkrankung angesehen.<sup>12</sup> Daher bedarf es einiger Erfahrung und die Zusammenschau der Anamnese, um die richtige Diagnose zu stellen.

### *Schlaf*

Die Schlafstörungen eines Patienten sind ein bedeutsames Symptom der CRF. Sie können sich sowohl in nicht erholsamem Nachtschlaf, als auch in Schläfrigkeit am Tage äußern. Eine Vielzahl von Studien hat den Zusammenhang von Schlaf und Fatigue untersucht.<sup>13-15</sup> Für die Messung beider Größen wurden verschiedenste Instrumente genutzt. Für die Erfassung der Fatigue wurde ein Fragebogen, wie die Piper Fatigue Scale oder die Chalder Fatigue Scale, angewandt. Auch das Multidimensional Fatigue Syndrom Inventory kam zum Einsatz.<sup>13,16,17</sup> Für die Erfassung der Schlafqualität wurden Fragebögen wie der Pittsburgh Sleep Quality Index oder die Sleep Disturbance Scale eingesetzt.<sup>14,18</sup> In einigen Fällen wurde zusätzlich oder ausschließlich ein Lebensstilmonitor genutzt, um den Schlaf eines Patienten aufzuzeichnen.<sup>13,17,19</sup> Das Ergebnis der Studien und auch der Reviews ist, dass Fatigue und Schlafstörungen, sowohl Schlaflosigkeit als auch Tagesmüdigkeit, eng miteinander in Verbindung stehen.<sup>15,20</sup> Die Therapie der Schlaflosigkeit durch Medikamente, aber vor allem durch Verhaltenstechniken und Schlafhygiene, scheint eine Fatiguesymptomatik und somit auch die Lebensqualität von Krebspatienten zu verbessern.<sup>15,21,22</sup> Auch hier ist das Verhältnis von Ursache und Wirkung nicht klar zu erkennen.

### **3.3. Erklärungsansätze zur Cancer-related Fatigue (CRF)**

Die CRF ist eine komplexe diagnostische Herausforderung. Verschiedene Ursachen werden diskutiert. Dazu gehören körperliche Funktionen, kognitive Einflüsse und depressive Verstimmungen, sowie Angst, aber auch das Gerüst des unterstützenden sozialen Umfeldes ist hierbei von Bedeutung.<sup>23</sup> Unabhängig von der Ätiologie der CRF beeinträchtigt sie den Alltag des Patienten erheblich.<sup>3,24,25</sup> Je nach Ausprägungsgrad werden der Betroffene und sein Umfeld belastet, da eine schnelle Rückkehr zum gewohnten Alltag oder zur Arbeit verzögert oder unmöglich wird.<sup>1,26</sup>

Grundsätzlich gibt es drei Herangehensweisen zur Erklärung der CRF. Während bei der Ursachenforschung auf soziologischer Ebene vor allem die kognitive Konstitution des Patienten und das persönliche Umfeld im Vordergrund stehen, beschäftigt sich der biochemische Ansatz mit körperphysiologischen Prozessen, die die Entstehung des

Krankheitsbildes begünstigen können. Der Ansatz der zentralen und peripheren Fatigue versucht die Entstehung in neuronale oder muskuläre Dysfunktion zu unterteilen.

### **3.3.1. Ansatz 1: Zentral oder peripher?**

Ein aktueller Ansatz zur Klassifikation der Fatigue ist die Unterteilung in periphere und zentrale Fatigue. Dabei bezeichnet die zentrale Fatigue das Unvermögen, eine Tätigkeit zu initiieren, die periphere Fatigue ist das Fehlen von körperlichen Möglichkeiten, beispielsweise der Kraft, eine Tätigkeit auszuführen oder zu vollenden.<sup>3,27-29</sup> Die hierzu durchgeführten Studien haben ausschließlich die Muskelkraft untersucht. Bezogen auf die muskuläre Leistung trifft die periphere Fatigue eine Aussage über die tatsächliche Kraft und Ausdauer der Muskelzellen, während zentrale Fatigue die Fähigkeit des Patienten widerspiegelt, die Muskelfasern neuronal zu rekrutieren.

Yavuzsen et al. konnten in einer Studie mit 16 Patienten und passender Kontrollgruppe einen klaren Anhalt für das Vorliegen einer überwiegend zentralen Fatigue bei Krebspatienten zeigen.<sup>30</sup> Ein weiterer Studienansatz von Prinsen et al. konnte diesen signifikanten Unterschied nicht zeigen.<sup>31</sup> Die Frage, ob es sich bei der CRF vorwiegend um eine zentrale oder periphere Fatigue handelt, kann zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beantwortet werden.

### **3.3.2. Ansatz 2: Multidimensional**

Einen Grundstein zur umfassenden Betrachtungsweise der Fatigue legte das Modell von Piper et al. (1987). Es veranschaulicht die Multidimensionalität der Fatigue und gibt so auch mehrere Ansatzpunkte für eine Therapie.<sup>25,32</sup> (Abbildung 1)

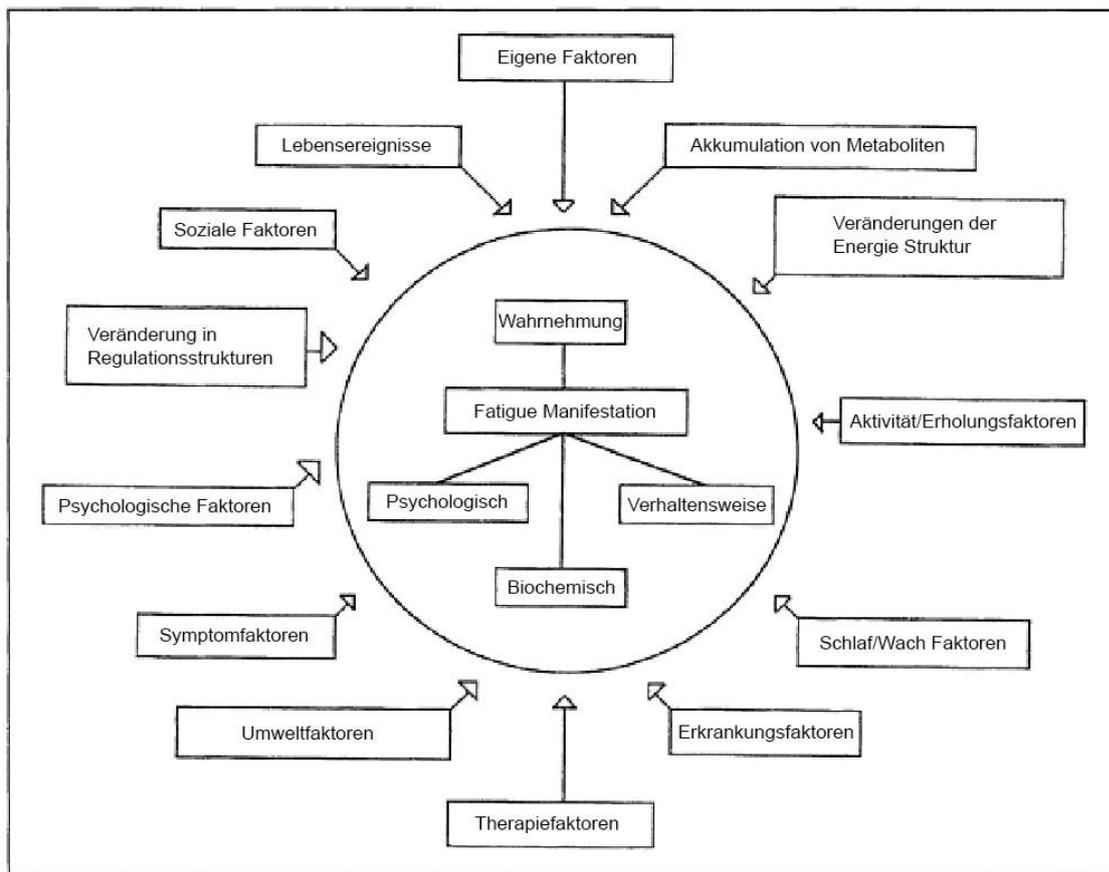


Abbildung 1: Integrated Fatigue Model of Piper (modifiziert)

Piper unterscheidet die Einflüsse auf die Entstehung einer Fatigue in subjektive (perzeptive) und objektive (psychologische, biochemische und verhaltensassoziierte) Indikatoren. Das Modell zeigt eine große Bandbreite an Faktoren auf, die in das Gesamtbild einer Fatigue münden. Einzelne gradlinige Faktorenkonstellationen, die zu einer Erkrankung führen, lassen sich jedoch nicht isoliert beschreiben.

Interessant an diesem grundlegenden Modell ist, dass die soziologischen Faktoren wie Umwelteinflüsse, soziale- und psychologische Faktoren, sowie Lebensumstände nicht einem Indikator alleine zugewiesen werden können und auch auf gleicher Ebene mit objektiv messbaren Faktoren wie der Akkumulation von Metaboliten genannt werden. So lässt das Modell offen, ob Einflüsse von sozialen Faktoren auch die Biochemie eines Patienten beeinflussen können. Die soziologischen Faktoren wurden so erstmals mit in die Entstehung einer Fatigue einbezogen und rückten seitdem verstärkt ins Blickfeld der weiteren Fatigueforschung.

Von Ah et al. konnten 2008 zeigen, dass die CRF vor Beginn einer Therapie zu 38% von psychosozialen Faktoren, wie Stimmungslage, sozialer Unterstützung und

Zufriedenheit mit dieser bedingt ist.<sup>25</sup> Nieboer et al. konnten in einer großangelegten Studie über 3 Jahre zeigen, dass 20% der Patientinnen mit kurativ behandeltem Mammakarzinom an anhaltender Fatigue litten. Als prädiktiven Marker wird hierbei ein reduziertes psychisches Wohlbefinden als größtes Risiko für das Auftreten einer Fatigue angegeben.<sup>33</sup> Während einer Therapie bleibt diese Abhängigkeit der CRF weiterhin auf gleichem Niveau bestehen.<sup>25,33</sup>

Weiterhin scheint die Fortführung der Erwerbstätigkeit ein protektiver Faktor für die Entwicklung einer Fatigue zu sein. Es konnte gezeigt werden, dass eine weitere Beschäftigung der Patienten einen gesundheitsfördernden Einfluss auf die Fatigue hat.<sup>5,34,35</sup> 64% einer Kohorte von kurativ behandelten Patienten kehrten binnen 18 Monaten zurück an ihren Arbeitsplatz.<sup>26</sup> 79% der Patienten, die nach einer Tumorthherapie nicht wieder in ihren Beruf zurückkehrten, litten an Fatigue und konnten aufgrund dessen nicht wieder arbeiten.<sup>36</sup>

### 3.3.3. Ansatz 3: Biochemisch

Im Folgenden werden verschiedene Hypothesen besprochen, die im Fokus der aktuellen Forschung stehen und versuchen, einen biochemischen Mechanismus für die Entstehung einer CRF nachzuweisen. Hierbei werden Einflüsse von Hb, Entzündungsparametern, Zytokinen, ATP und NAD, sowie Albumin im ursächlichen Zusammenhang mit der CRF diskutiert. Zu Teilen werden auch Studien herangezogen, die sich mit dem Chronic Fatigue Syndrom (CFS) beschäftigt haben. Obwohl es unklar ist ob die CRF und das CFS eine Ätiologie teilen, finden sich Studien zu beiden Erkrankungen, die den Ansatz des veränderten Muskelmetabolismus als Grundlage für eine periphere Fatigue haben.

Es wurde verstärkt die Fragestellung verfolgt, ob der Hämoglobingehalt des Blutes (Hb) einen Einfluss auf die Ausprägung einer CRF hat.<sup>32,37,38</sup>

Als Hinweis eines Einflusses des Hb auf die Fatigue konnte bewiesen werden, dass ein rapider Abfall des Hb um >1,5 g/dl in 3 – 4 Wochen mit einer starken Fatigue einhergeht.<sup>32</sup> Eine multizentrische Studie von Pronzato et al. mit 216 Patientinnen zeigte, dass die frühe Behandlung mit Erythropoetin (Epo) den Hb der an Mammakarzinom erkrankten, signifikant besser steigert als die Behandlung mit Best Standart Care (BSC). Zudem verbesserte die Behandlung mit Epo die Fatigue deutlich (17,4% p=0.002), während BSC diese um -0,9% (p=0.003) verschlechterte.<sup>39</sup> Eine

Meta-Analyse von Vansteenkiste et al. mit 2342 Lungenkarzinompatienten und gemessen anhand des FACT-F-Bogens zeigte hingegen, dass eine Behandlung mit Epo, verglichen mit Placebo, die Fatigue um geringe 1.31 Pkt. [SD 11.10] (Epo) vs. 0.44 Pkt. [SD 11.67] (Placebo) verbessern konnte.<sup>40</sup> Die Behandlung mit Epo halbierte indes die Transfusionsrate im Vergleich zum Placebo.

Insgesamt ist man sich heute einig, dass eine Behandlung mit Epo den Hb bei chemotherapierten Patienten erhöht, den Bedarf an Bluttransfusionen reduziert und hierdurch eine Verbesserung der Lebenssituation für den einzelnen Patienten geschaffen werden kann. Als Fatigue-protective Therapie ist die gezielte Einflussnahme auf den Hb nicht anzusehen.<sup>3,37,41,42</sup>

Darüber hinaus wurden Entzündungsmarker in ihrem Zusammenhang zur CRF untersucht. Hierzu zählen C-reaktives Protein (CRP), verschiedene Interleukine, TNF-alpha, sowie Leuko- und Lymphozytenzahlen. Fung et al. konnten einen Zusammenhang zwischen TNF-alpha-Erhöhung und einer Verschlechterung der CRF ( $r = 0.339$ ,  $p = 0.006$ ) bei akuter myeloischer Leukämie (AML) nach einem Zyklus Chemotherapie nachweisen.<sup>43</sup> Eine Untersuchung von Allergikern und Patienten mit einem Chronic Fatigue Syndrom (CFS) zeigte, dass eine allergiebedingte Erhöhung von Zytokinen, insbesondere TNF-alpha, die Ausprägung einer Fatigue bei Patienten mit CFS im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ) und zur Allergikergruppe ( $p = 0,04$ ) verstärkt.<sup>44</sup> Unterstützend dazu wiesen Bower et al. nach, dass eine Erhöhung von CRP und Interleukin-1 mit einer Zunahme der Inzidenz und der Ausprägung einer CRF ( $\beta = 0.32$ ;  $SE = 0.14$ ;  $p = 0.022$ ), bei bestrahlten Patienten, einhergeht.<sup>45</sup> Es lässt sich vermuten, dass eine systemische Entzündungsreaktion mit einer Fatigue assoziiert ist.

Für eine CRF bei soliden Tumoren ist zu beachten, dass Fatigue und erhöhte Entzündungsmarker in gleicher Weise Folge der Grunderkrankung sein können.

Levy hat diskutiert, ob die Zytokine einen Einfluss auf Neurotransmitter des zentralen Nervensystems nehmen und so eine Fatigue beeinflussen.<sup>46</sup> Hierbei soll eine Erhöhung des TNF-alpha einen verstärkten Einbau von 5-HT-Transportern in die Präsynapse zur Folge haben. Da TNF auch über einen

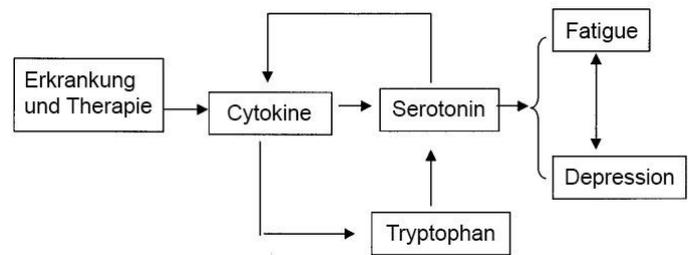


Abbildung 2: Cytokine-Fatigue Kaskade (modifiziert nach Morrow et al. (2002))

Regulationskreislauf fungiert, der sowohl die Serotonin-Synthese, als auch die synaptische Ausschüttung stimuliert, geht man davon aus, dass der Einbau der 5-HT-Transporter stärker ins Gewicht fällt und so eine Depression über einen niedrigen synaptischen Serotoninspiegel begünstigt. Über den engen Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression erfolgt der Rückschluss auf die Kaskade von Tumor - und therapiebedingter TNF-Erhöhung hin zur CRF.<sup>37</sup>

Adenosintriphosphat (ATP) steht unter Verdacht, im Rahmen einer CRF nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung zu stehen.<sup>37</sup> Ein von Morrow et al. diskutierter Mechanismus beschreibt die Nebenwirkungen einer Chemotherapie, wie Übelkeit und Erbrechen als Ursache für ein Kaloriendefizit, welches dazu führt, dass den Organen und insbesondere die Muskulatur nicht ausreichend Energie in Form von ATP zur Verfügung steht. Dieser ATP-Mangel wird als periphere Fatigue wahrgenommen. Zusätzlich erzeugt die Neovaskularisierung des Tumors eine Minderperfusion und Hypoxie des tumornahen Gewebes. Dies resultiert in einer geringeren ATP-Synthese. Eine schnelle Erschöpfung der Gewebefunktion ist die Folge.

Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) ist als Koenzym unter anderem auch an der Synthese von ATP beteiligt.<sup>47</sup> Ein zuerst angenommener Vorteil von oral verabreichtem NAD gegenüber einem Placebo im Bezug auf die Fatigue<sup>48</sup> konnte in Rahmen einer größeren Studie jedoch nur eine Verbesserung des Angstempfindens und der maximalen Herzfrequenz bei Patienten mit CFS feststellen.<sup>49</sup>

Weiterhin haben Lane et al. gezeigt, dass es eine Verbindung zwischen niedrigem Muskelmetabolismus und dem Gefühl der Fatigue bei Patienten gibt.<sup>50</sup> In einer Patientenstudie wurde untersucht, ob sich der Metabolismus von CFS-Patienten von dem einer gesunden Vergleichsgruppe unterscheidet. Die Patienten mit CFS zeigten

einen niedrigeren Muskel-pH und eine niedrigere ATP-Syntheserate nach Übungen unter der Laktatschwelle gegenüber zwei Vergleichsgruppen ( $p < 0.01$ ).

Zwei Studien kommen übereinstimmend zu dem Schluss, dass das Serumalbumin direkt mit der vom Patienten erlebten Fatigue assoziiert ist.<sup>51,52</sup> Der Blotalbumingehalt wurde hierbei in direktem Zusammenhang mit einer Mangelernährung betrachtet. Arrieta et. al. konnten zeigen, dass der schlechte Ernährungszustand von NSCLC Erkrankten direkt mit einem negativen Nebenwirkungsprofil einer Chemotherapie einher geht. So wurde gezeigt, dass eine Mangelernährung, gemessen an einer Hypoalbuminämie von  $< 3$  mg/ml, stärker mit einer Fatigue assoziiert ist als ein guter Ernährungszustand mit  $> 3,1$  mg/ml Albumin. (58 vs. 46 Patienten;  $p = 0,01$ )<sup>52</sup> Gupta et. al. haben den selben Zusammenhang von Fatigue und Serumalbumin mit  $p = -0,26$ ;  $p = 0,05$  in ihrer Studie an 58 Patienten mit Stadium III-IV eines kolorektalen Karzinoms beweisen können.<sup>51</sup> Die Korrelation reicht nicht aus, um den Serumalbumingehalt als Parameter für die Fatigue zu nutzen. Im Zusammenspiel mit anderen Ernährungsparametern ist eine qualitative Korrelation allerdings gegeben.<sup>51-53</sup>

### **3.4. Quantifizierung einer Fatigue**

#### **3.4.1. Fatigue-Fragebögen**

Fragebögen sind der Goldstandard zum Erfassen einer CRF. Bei den Fragebögen handelt es sich um verschiedene Rangskalen. Sie werden entweder als numerische Rangskala (NRS), als Likert-Skala oder als visuelle Analogskala abgefragt (VAS). Bei einer NRS bewertet der Patient die Frage mit einer Zahl, die direkt an eine Aussage geknüpft ist. Die Likert-Skala hat ein Antwortdesign, das eine klare positive oder negative Aussage voraussetzt. Die Frage muss von „ja stimmt“ bis „nein stimmt nicht“ bewertet werden, wobei eine unterschiedliche Anzahl von möglichen Zwischenstufen gegeben ist. Die VAS kann immer dann genutzt werden, wenn der Proband nicht in der Lage ist, sich durch Zahlen auszudrücken.

Fatigue-Fragebögen unterscheiden sich zudem noch in ihrer Dimensionalität. Es gibt ein – und mehrdimensionale Fragebögen. Ein eindimensionaler Fragebogen erfasst die Gesamtfatigue als natürliche Zahl. In einem mehrdimensionalen Fragebogen werden dem Patienten mehrere ähnlich strukturierte Fragen gestellt, die auf verschiedene Aspekte der CRF abzielen. Durch einen Auswertungsschlüssel kann der Interviewer

dann verschiedene Dimensionen der Fatigue in Form einer natürlichen Zahl ausdrücken. Die Mehrdimensionalität erfordert eine höhere Anzahl an Fragen und zusätzliche Zeit, die der Proband zur Bearbeitung braucht. Der zu erreichende Maximalwert und die Korrelation dieses Wertes mit der erlebten Fatigue-Intensität, variiert zwischen den Fragebögen beider Dimensionalitäten.

Neben den speziellen Fatiguefragebögen werden auch Quality of Life (QoL) Fragebögen verwendet. Diese sind wichtig, um das Therapieziel eines Patienten, die allgemeine Steigerung der Lebensqualität, quantifizieren zu können, bewerten aber die Fatigue meist nur als Subskala. Aufgrund der verbreiteten Nutzung solcher Bögen<sup>26,32,51,53-57</sup> sind sie ausgesprochen gut validiert und sollten auch im Kontext der Erfassung der Fatigue genannt werden.<sup>58</sup>

Tabelle 2: Fatigue-Fragebögen: Fragenzahl, Dimensionalität und interne Stabilität

<i>Name</i>	<i>FACT-F</i>	<i>PoMS</i>	<i>MFSI 30</i>	<i>Chalder Fatigue Skala</i>	<i>MFI 20</i>
<i>Anzahl an Fragen</i>	13	7	30	11	20
<i>Skalen Niveau</i>	<i>Likert</i>	<i>Likert</i>	<i>Likert</i>	<i>Likert</i>	<i>Likert</i>
<i>Anzahl an Fatigue-Dimensionen</i>	1	1	3	2	5
<i>Interne Stabilität</i>	0.95	0.90 – 0.94	0.87 – 0.96	0.88 – 0.90	0.84

### *Subjektive Werte: Multi- oder doch unidimensionale Fragebögen?*

Der generelle Unterschied zwischen den Fragebögen besteht in ihrer Zahl an Fragen und der damit verbundenen Bearbeitungszeit. Ein unidimensionaler Fragebogen sollte prinzipiell bevorzugt werden, da dieser meist besser validiert ist.<sup>58</sup> Der Nutzung eines multidimensionalen Fragebogens sollten klare Ziele, die sich mit den verschiedenen Dimensionen beschäftigen, vorausgestellt werden.<sup>59</sup>

### **3.4.2 Experimentelle Verfahren**

Es wurde immer wieder versucht, objektive Instrumente zu finden, welche messtechnisch eine Diagnose oder eine Verlaufskontrolle der CRF zulassen. Der Anspruch an einen solchen Messwert liegt darin, einen vom subjektiven Empfinden des Patienten unabhängigen Parameter zu identifizieren. Objektive Messwerte können

dabei im Detail muskuläre Kräfte, Zeiten, Gehstrecken, metabolische Parameter und Laborwerte beinhalten.

### *Aktigraphie*

Eine große Herausforderung ist es, die Fatigue in Ihrer Kontinuität zu erfassen. Um dies zu erreichen, können u.a. Bewegungs- und Beschleunigungssensoren (Aktometer) benutzt werden, die vom Patienten am Körper getragen werden. Mit Hilfe dieser Daten werden Aktivitätsprofile angelegt, die dann mit vom Patienten getätigten Aussagen verglichen werden können. Mithilfe einer Software ist man imstande, aus dem Aktivitätsprofil verschiedene Parameter zu extrahieren, wie z.B. zirkadiane Rhythmik und Permanenz, Schlafzeit und durchschnittliche Tagesaktivität, sowie geschätzter Energieumsatz. Beispielsweise konnte ein so ermitteltes verschlechtertes Schlafverhalten mit einer höhergradigen Fatigue in Zusammenhang gebracht werden.<sup>19</sup> Auch zeigte sich, dass ein ausgeglichener und stabiler Tagesrhythmus bei Patienten mit geringerer CRF zu finden ist. Der Lebensstilmonitor scheint als verlässliches Untersuchungsgerät für den Verlauf einer CRF einsetzbar zu sein.<sup>60</sup>

### *Kraftmessungen*

Um die körperliche Aktivität eines Patienten ins Verhältnis zu einem fragebogengestützten Fatiguewert zu setzen, wurden verschiedene Anstrengungen unternommen. Eine untersuchte motorische Hauptbeanspruchungsform ist die Muskelkraft. Häufig gemessene Muskelgruppen sind der Quadriceps femoris und die Kraft über dem Ellenbogen.<sup>30,54,55,59</sup> Die Kraft wurde jeweils mit einem Dynamometer erfasst. Die Kniestreckung kann auch sekundär durch die Aufstehzeit von einem Stuhl gemessen werden.<sup>38</sup> So wurde gezeigt, dass eine Zunahme der CRF mit einem Verlust an Muskelkraft einhergeht.<sup>30</sup> Hierbei wurde nicht zwischen peripherer oder zentraler Fatigue unterscheiden. Yavuzsen et al. ermittelte, dass 16 Krebspatienten nicht 100% ihrer Muskelfasern rekrutieren konnten. Eine angegliche Vergleichsgruppe mit 16 gesunden Probanden hat dagegen den Muskel bis zur vollständigen physischen Erschöpfung rekrutieren können.

Die körperliche Ausdauer wurde mithilfe von Ergometrie und Spiroergometrie erfasst. Der Trainingszustand wurde dabei entweder durch die maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max)<sup>55</sup> oder durch die maximale Arbeitsbelastung in Watt<sup>59</sup> ermittelt. In beiden

Fällen zeigte sich, dass eine Verschlechterung der CRF eine geringere Ausdauer zur Folge hatte.

Eine weitere Möglichkeit, die Ausdauerleistung zu bestimmen, ist der 6-Minuten-Gehtest (6MW). Dabei geht der Patient mit der für ihn maximalen Geschwindigkeit eine gerade Strecke von 30 Metern für 6 Minuten auf und ab. Die erreichte Gesamtstrecke wird als Ergebnis notiert.<sup>61</sup> Coleman et al. haben einen direkten Zusammenhang zwischen dem 6MW und der CRF beweisen können ( $p < 0,01$   $r = 0,411$ ).<sup>62</sup> Ebenfalls wurden Studien gefunden, die in Verbindung mit einer therapeutischen Intervention sowohl den 6MW als auch einen Fatigewert erhoben haben.<sup>54,63,64</sup> Diese größere Anzahl an Datensätzen, die einen 6MW im Verhältnis zur CRF sehen, muß noch im Rahmen einer Meta-Analyse aufgearbeitet werden.

### **3.5. Zusammenfassung und Fragestellung**

Die Fatigue bei Malignomerkrankungen ist eine multifaktorielle Störung. Über die Zusammenhänge zwischen Krankheit bzw. Therapie und dem Fatigue-Syndrom bestehen nur lückenhafte Kenntnisse. Daher trägt das Empfinden des Patienten, erhoben durch validierte Fragebögen, der Goldstandard, dem subjektiven Charakter der Fatigue Rechnung. Es fehlt ein schnell und standardisiert zu erhebender Messwert, um die Entstehung einer Fatigue frühzeitig zu erkennen und den Verlauf objektiv zu beurteilen.

Diese Arbeit versucht, prädiktive Faktoren für die Fatigueentwicklung bei Lungenkarzinompatienten unter chemotherapeutischer Behandlung zu finden. Zudem wird versucht, einen Aktivitätsparameter mittels SenseWear<sup>®</sup>-Lebensstilmonitor zu identifizieren, um den Verlauf einer CRF unter Chemotherapie zu objektivieren. Diese Studie hat dabei keinen interventionellen Charakter.

## **4. Patienten und Methoden**

Die vorliegende Studie wurde in der Bronchialkarzinomambulanz der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie steht unter der Leitung von Prof. Dr. N. Suttorp. Diese befindet sich am Campus Virchow Klinikum und behandelt Patienten aus Berlin und den umliegenden Bundesländern sowie einige internationale Patienten.

Im Vorfeld wurde ein detailliertes Studienprotokoll erstellt. Die Version 1 wurde der Ethikkommission der Charité vorgelegt und von dieser zustimmend bewertet.

#### **4.1. Ein - und Ausschlusskriterien**

Im Zeitraum von Juli 2010 bis Juni 2012 wurden Patienten zur Teilnahme an der Studie befragt, die:

- ein nachgewiesenes primäres Lungenkarzinom hatten
- eine Chemotherapie begonnen (alle Linien)
- die letzte Chemotherapie vor mindestens vier Wochen beendet hatten
- der deutschen Sprache ausreichend mächtig waren, um die Fragebögen selbstständig auszufüllen

Daneben musste folgendes zutreffen:

- Einverständnis zur Teilnahme (schriftlich), mind. 18 Jahre alt
- keine Benutzung eines Rollators
- keine bedeutende Immobilität wegen schmerzhafter Skelettmetastasen
- keine höhergradigen oder immobilisierenden degenerativen Gelenksveränderungen
- keine höhergradige oder immobilisierende periphere arterielle Verschlusskrankheit
- keine Immobilisation als Folge von apoplektischen Insulten
- keine sonstigen Lähmungen der Gliedmaßen
- keine vorhergegangene Implantation eines Herzschrittmachers

Ein Nichtzutreffen einer der oben genannten Punkte führte zum Ausschluss.

#### **4.2. Studienvisiten**

Nach erfolgter schriftlicher Einwilligung begannen die Untersuchungen des Visit 0, bevor die Chemotherapie begonnen wurde. Dieser Visit konnte maximal 7 Tage vor Beginn der Therapie erfolgen. Das SenseWear<sup>®</sup>-Gerät wurde dem Patienten erst nach Beendigung aller körperlichen Untersuchungen angelegt, um eine Verfälschung der Aufzeichnungen durch die körperliche Aktivität während der Tests zu verhindern.

Der Visit 1 erfolgte in der Regel nach einer Woche, wenn der Studienteilnehmer zum Zyklus 1 Tag 8 wieder in der Ambulanz vorstellig wurden. An diesem Tag erfolgte je nach Chemotherapieprotokoll entweder nur eine Blutbildanalyse oder eine weitere Gabe von Chemotherapie. Die Untersuchungen und Fragebögen wurden jeweils vor der Gabe einer Therapie durchgeführt. Das SenseWear<sup>®</sup>-Gerät wurde dem Patienten abgenommen und die Daten in den PC eingelesen. Auf Wunsch wurde die Auswertung der Software mit dem Patienten besprochen.

Der Visit 2 erfolgte zum Zyklus 3 Tag 1, was bei komplikationslosem Verlauf dem 43ten Tag der Therapie entsprach. Wenn Komplikationen bei den Studienteilnehmern auftraten, die die Verabreichung der Therapie verzögerten, wurde auch der Termin des Visit 2 entsprechend verschoben. Auch hier wurden alle Untersuchungen vor dem Verabreichen der Therapie durchgeführt.

#### 4.2 1. Visit 0

Zum ersten Termin wurden folgende Daten erhoben:

- Demografische Daten
- Schulbildung
- Erwerbsstatus
- Familienstand
- Kinderzahl
- Sportliche Aktivität
- Raucherstatus
- Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)
- Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue (FACT-F)
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Index (ECOG PS)

Alle Fragebögen wurden dem Probanden gleichzeitig ausgehändigt. Die körperlichen Untersuchungen wurden in folgender Reihenfolge durchgeführt:

- Körpergewicht wiegen
- Mini Nutrition Assessment (MNA)
- Bioimpedanz Analyse (BIA)
- Kraftmessungen

- Handkraft
- Oberschenkelkraft
- Oberarmkraft
- 6-Minuten Gehtest (6MW)
- Bodyplethysmographie und Atemmuskelfunktionstest

Folgende studienrelevante Laborparameter wurden vor Beginn der Therapie von den behandelnden Ärzten erhoben:

- Hb
- CRP
- LDH

Das SenseWear® Armband wurde mit den nötigen Patientendaten

- Name
- Geburtsdatum/Alter
- Geschlecht
- Größe
- Gewicht
- Bodymass-Index (BMI)
- Raucherstatus
- Händigkeit (rechts/links)

eingrichtet und dem Patienten zum Abschluss des Visit 0 angelegt und seine Funktion und Bedienung erklärt.

In anschließender Aktenanalyse wurde die Krankengeschichte des Patienten in den Charlson Komorbiditäts-Index und die Modified Cumulative Illness Rating Scale (MCIRS) umgerechnet.

#### 4.2 2. Visit 1

Zum Visit 1 wurden dem Patienten folgende Fragebögen zum selbständigen Ausfüllen übergeben:

- Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)
- Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue (FACT-F)

Der Proband wurde erneut gewogen und eine BIA wurde durchgeführt. Das SenseWear<sup>®</sup> Armband wurde abgenommen und die gesammelten Daten mit Hilfe der Software SenseWear<sup>®</sup> Version 7 ausgelesen.

#### **4.2 3. Visit 2**

Zum Visit 2 wurden dem Patienten folgende Fragebögen zum selbständigen Ausfüllen übergeben:

- Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)
- Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue (FACT-F)
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Wieder erfolgten die Bestimmung des Körpergewichtes und eine BIA. Im Anschluss wurde der Proband erneut zu einem 6MW gebeten. Die Maßnahmen der Studie waren hiermit komplettiert.

Wurde die Chemotherapie wegen Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit vor diesem Termin beendet, erfolgte keine weitere Studienmaßnahme.

### **4.3 Körperliche Untersuchungen**

#### **4.3.1. Messen des Körpergewichts**

Das Körpergewicht wurde mit einer digitalen Körperwaage vom Typ Seca 701 der Firma Vogel und Halke bestimmt. Das Wiegen erfolgte in Straßenbekleidung ohne Jacke und Tasche oder sonstigem abzulegendem Zusatzgewicht. Je nach Bekleidung (Sommer oder Winter) wurden von dem gemessenen Wert ein bis zwei Kilogramm abgezogen.

#### **4.3.2. 6-Minuten Gehtest**

Der 6-Minuten Gehtest wurde im Untergeschoß der Ambulanz durchgeführt. Ein 30 Meter langer gerader Korridor diente als Laufstrecke. Die klimatischen Bedingungen im Untergeschoß sind von den Jahreszeiten weitgehend unabhängig. Die Laufbahn ist ebenerdig flach und für den Untersucher und die Probanden immer komplett einsehbar. Dem Patienten wurde gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society der Verlauf der Übung erklärt und der Wendepunkt am Ende des Korridors aufgezeigt.<sup>61</sup> Die Sauerstoffsättigung im Blut (SpO<sub>2</sub>) und die Herzfrequenz (HF) wurden mit Hilfe eines Pulsoxymeters bestimmt und notiert. Mit Start der Stoppuhr begann der Proband seinen Lauf und wurde jede Minute über die verbleibende Zeit informiert. Insofern der Proband

es wünschte, konnte er Pausen einlegen. Mit Ablauf der sechs Minuten gab der Untersucher ein Stoppsignal und ging zum Probanden, um die SpO<sub>2</sub> und HF unter Zuhilfenahme des Pulsoxymeters abschließend zu bestimmen. Die gelaufene Distanz wurde notiert.

#### **4.3.3. Kraftmessung der Hand**

Die Handkraftmessung erfolgte mit dem hydraulischen analogen Messgerät Hydraulic Hand Dynamometer SH 5001 der Saehan Corporation. Die analoge Kraftanzeige hat eine Einteilung von 0kg bis 90kg bei einer Skalierung von 2kg.

Die Messung wurde im Sitzen durchgeführt. Der Teilnehmer hielt den Arm im Ellenbogen 45° flektiert, die Hand war halb proniert. Die Kraftanzeige war während des Kraftaufbaus nicht für den Probanden sichtbar.

Der Studienteilnehmer begann jeweils mit seiner Primärhand und das Ergebnis wurde nach Beendigung des Kraftaufbaus abgelesen. Es folgte ein Wechsel des Gerätes in die Sekundärhand und der Versuch wurde wiederholt. Es folgte eine zweite Runde von Primär- und Sekundärhand, um einen möglichen Lerneffekt in der Benutzung des Gerätes zu nutzen. Wenn eine Verbesserung von >5kg beobachtet wurde, wurde ein dritter Durchgang vollzogen. Der jeweils höchste Wert pro Hand wurde als Ergebnis notiert.

#### **4.3.4. Bioimpedanzanalyse**

Die Bioimpedanzanalyse (BIA) wurde mit dem Bio Scan MSR-916 der Firma Maltron durchgeführt. Die Anwendung erfolgte gemäß der Anleitung des Geräteherstellers am liegenden Patienten. Die Elektroden wurden an der rechten Hand jeweils am proximalen und distalen Ende des Os Metacarpale III auf der Haut aufgeklebt. Am rechten Fuß wurden die Elektroden am proximalen und distalen Ende des Os Metatarsale III befestigt. Nach der Eingabe der patientenbezogenen Werte wurde die ca. 10 sec. lang dauernde Messung durchgeführt. Im Anschluss wurden folgende Messergebnisse notiert:

- Total Body Water (TBW) in %
- Extra Cellular Water (ECW) in Liter
- Intra Cellular Water (ICW) in Liter
- Fat Free Mass (FFM) in %

- Fat Mass (FM) in %
- Muscle Mass in kg
- Body Cell Mass (BCM) in kg

Alle Werte wurden prozentual in Relation zum Körpergewicht gesetzt.

#### 4.3.5. Lungenfunktionstest

Die Untersuchung erfolgte mit einem modernen Bodyplethysmographen der Firma Ganshorn und wurde von geschulten medizinisch-technischen Assistentinnen durchgeführt. Im Verfahren der Bodyplethysmographie wurden folgende Werte erhoben und notiert:

- Inspiratorische Vitalkapazität (IVC) in % der persönlichen Norm
- Relative Einsekundenkapazität (FEV1%)
- Maximaler inspiratorischer Munddruck (pimax) in kPa und % der persönlichen Norm

Die Messung der Atemmuskelfkraft (pimax) wurde 10-mal durchgeführt und die jeweils höchsten erreichten Werte der pimax für die Auswertung benutzt.

#### 4.4. Fragebögen

##### 4.4.1. Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue (FACT-F)

Der FACT-F ist ein Fragebogen mit 13 Fragen, der speziell für die Messung der CRF entwickelt wurde. Er bedient sich einer Likert-Skala von 0 bis 4. Die erreichte Punktzahl variiert von 0 bis 52. Ein niedriger Wert entspricht einer stärkeren Fatigue. Er ist ausreichend validiert und wird für Interventionsstudien empfohlen.<sup>58</sup>

##### 4.4.2. Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)

Das MFI-20 ist ein 20 Fragen umfassender Bogen, der eine Likert-Skala von 1 bis 5 benutzt. In diesem speziell für die Messung von CRF entwickelten Fragebogen sind sowohl positive als auch negative Fragen formuliert. Die Auswertung bedarf eines Schlüssels, um die Negativfragen umzuwandeln. Seine fünf Dimensionen sind: generelle Fatigue; physische Fatigue; reduzierte Aktivität; reduzierte Motivation; mentale Fatigue. Jede Dimension hat einen Punktwert von 4 bis 20 Punkten, die Gesamtfatigue errechnet sich anschließend aus der Addition der Dimensionen von

maximal 100 Punkten. Ein höherer Wert bedeutet eine stärkere Ausprägung der Fatiguedimension.<sup>65</sup>

#### 4.4.3. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die HADS beinhaltet 14 Fragen unterteilt in jeweils 7 Fragen zur Bestimmung der Angst und 7 Fragen zur Bestimmung der Depressivität eines Patienten. Die Fragen werden mit einer Likert-Skala von 0-3 Punkten beantwortet und müssen mit Hilfe eines Auswertungsschemas in den Gesamtwert der beiden Unterdimensionen umgewandelt werden. Jede Dimension hat einen Punktwert zwischen 0 und 21. Es ist ein Grenzwert festgelegt, der die Anwesenheit des Symptoms definiert. Für die Depression liegt dieser bei >8 und für die Dimension Angst bei >10.<sup>66</sup> Der Fragebogen ist in nahezu 1000 internationalen Publikationen verwendet und für viele Sprachen und Untersuchungssettings validiert.<sup>67,68</sup>

#### 4.4.4. ECOG-Skala

Die Skala der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) erfasst die Fähigkeit des Patienten zur Selbstversorgung sowie die Arbeitsfähigkeit.<sup>38,69,70</sup> Der Untersucher bewertet den Patienten auf einer Skala von 0 – 5. 0 entspricht uneingeschränkter Belastbarkeit und 4 entspricht einer vollständigen Behinderung im täglichen Leben mit komplettem Pflegebedarf. Wichtig ist die Grenze zwischen 2 und 3, da hier zwischen mehr als 50% oder weniger als 50% mobiler Aktivität während der wachen Phase unterschieden wird.

### 4.5. SenseWear® - Armband

In dieser Studie wurde der metabolische Aktivitäts- und Lebensstilmonitor der Bodymedia Inc. vom Typ SenseWear® Pro3 und MF benutzt.

Bei diesen Armbändern handelt es sich um ein nicht invasives Verfahren, um den Lebensstil des Patienten in Bezug auf seine körperliche Aktivität und seine Ruhephasen hin zu untersuchen.

Das SenseWear® Armband ist durch verschiedene Studien validiert. Es wurde in vielen Untersuchungen zur Messung des Energieumsatzes genutzt. So kamen Patel et al. in einer Studie mit COPD-Patienten zu dem Schluss, dass das Armband für Patienten unter Versuchsbedingungen in einer Klinik gut geeignet ist, um den Energieumsatz zu

unterschiedlichen Zeiten zu messen.<sup>71</sup> In dieser Studie wurde das SenseWear<sup>®</sup>-Armband mit einer indirekten kalorischen Messung verglichen. Eine weitere Untersuchung nutzte ebenfalls die indirekte Kalorimetrie, um verschiedene Bewegungsmonitore zu validieren. Dies erfolgte nicht unter Klinikbedingungen wie bei Patel et al., sondern bei dem Alltag nachempfundenen Übungen. Für das SenseWear<sup>®</sup> ergab sich eine Abweichung des Energieumsatzes von 9% im Vergleich zu der Messung über die Atemluft.<sup>72</sup> Diese beiden Studien haben die Messgenauigkeit allerdings nur über einen Zeitraum von maximal zwei Stunden erhoben.

Eine Studie, die das SenseWear<sup>®</sup> über einen längeren Zeitraum von kontinuierlichen 14 Tagen validiert hat, wurde von Johannsen et al. durchgeführt. Hier wurden die Armbanddaten mit der Methode des doppelt markierten Wassers überprüft. Die Studie fand für diesen langen Zeitraum eine Messabweichung des Armbandes von geringen 8,1% heraus.<sup>73</sup>

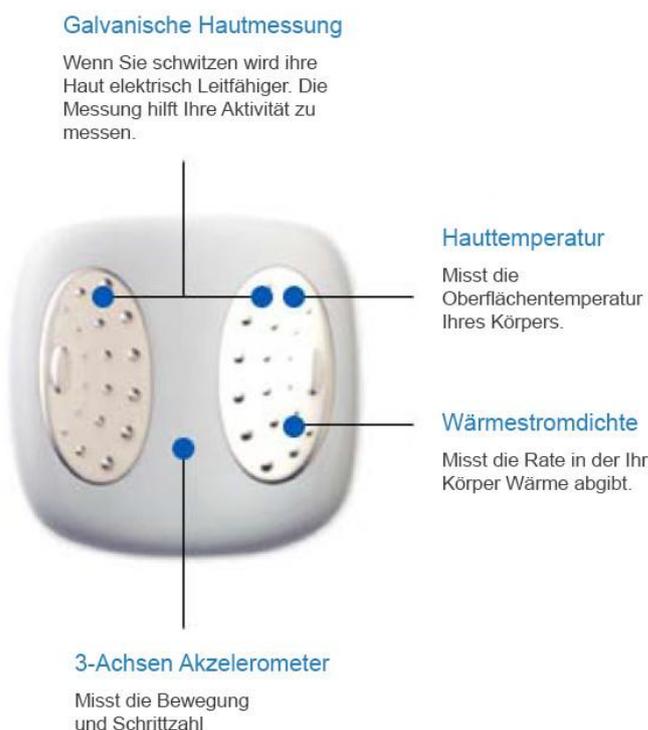


Abbildung 3: Auf der Haut liegender Teil des SenseWear<sup>®</sup> MF Lebensstilmonitors

Das SenseWear<sup>®</sup> MF Armband misst folgende Parameter, aus denen die Parameter der Aktivität berechnet wurden:<sup>74</sup>

- **Hauttemperatur**

- **Galvanische Hautreaktion (GSR)**  
misst die Hautimpedanz (Schwitzen, Stress)
- **Wärmefluss**  
misst die Wärmeabgabe des Körpers
- **Akzelerometrie in 3 Achsen**  
erfasst Bewegung und Position des Armbandes

Im Verlauf der Studie wurden die Gerätetypen gewechselt. Das zuerst verwendete Pro3 Armband wurde durch das kleinere MF ersetzt. Der Unterschied zwischen dem Pro3 und dem neuerem MF-Armband besteht darin, dass das Pro3 die Akzelerometrie nur in 2 statt in 3 Achsen misst. Eine Vergleichbarkeitsstudie konnte jedoch zeigen, dass die Messungen beider Typen vergleichbar sind.<sup>72,75</sup>

Über einen Algorithmus werden folgende Parameter berechnet und ausgegeben:

- Gesamter Energieumsatz (kcal)
- Aktiver Energieumsatz (kcal)
- Ruheumsatz (kcal)
- Metabolische Einheiten (MET)
- Gesamtzahl Schritte
- Dauer körperlicher Aktivität (PAD)
- Schlafdauer
- Liegedauer

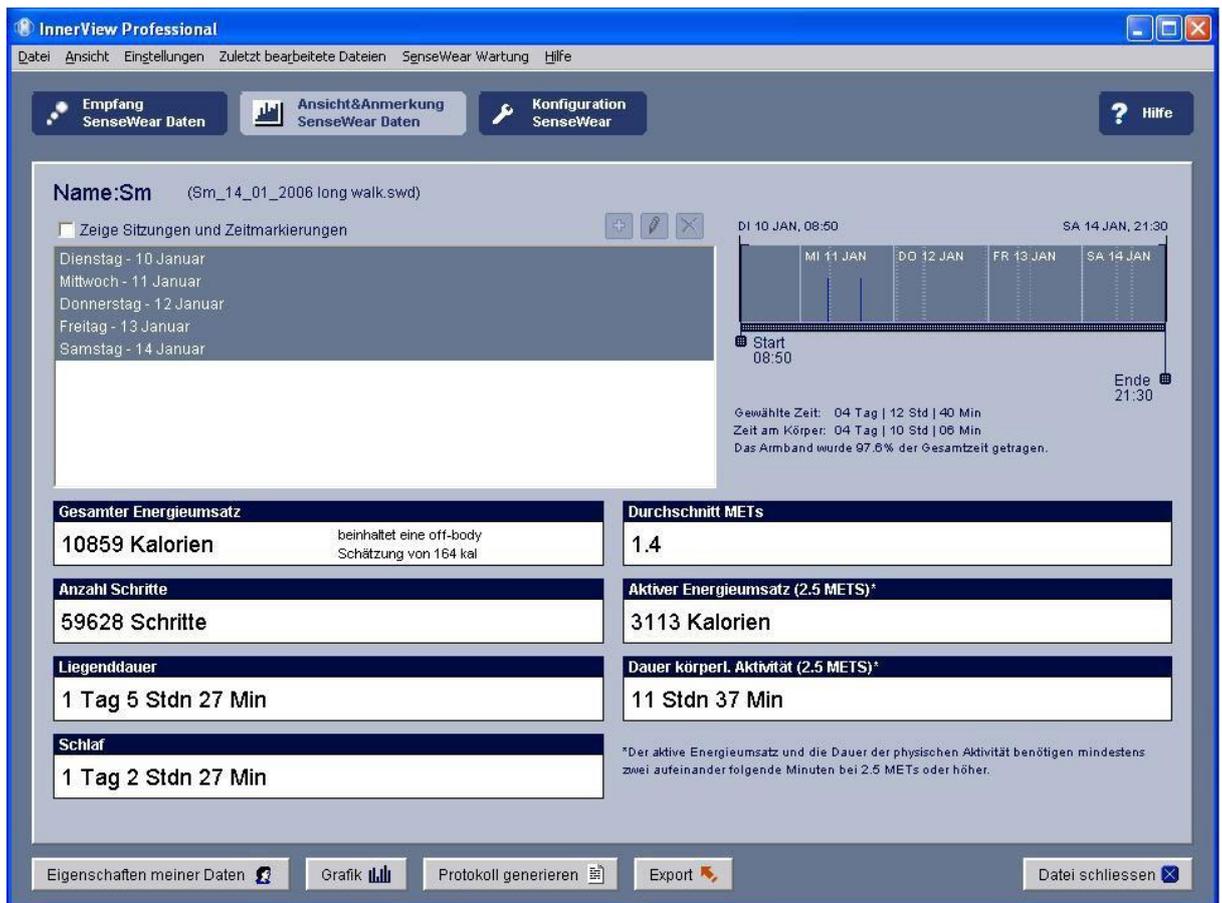


Abbildung 4: Aufbau der SenseWear® Software nach Auslesen einer Testmessung über 4 1/2 Tage

Diese Werte werden als absolute Zahlen erhoben. Die Software erlaubt es, die Ergebnisse sowohl über den gesamten Beobachtungszeitraum, als auch über frei wählbare Zeitabschnitte einzusehen. Eine Umrechnung in relative Durchschnittswerte ist ebenfalls möglich.

Die Zeit, die der Patient das Armband nicht trägt, wird im Ergebniszeitstrahl minutengenau protokolliert und die Software gibt den Wert der getragenen Zeit in Prozent für den aktuell gewählten Zeitraum wieder. Die erhobenen Werte für die off-Body-Zeit werden von der Software geschätzt und mit in die Gesamtkalkulation einbezogen.

Die Verwendung des Armbandes ist einfach und für den Patienten zumutbar. Dem Patienten wurde erläutert, wie das Armband locker an den rechten (Pro3) bzw. linken (MF) Oberarm direkt auf die Hautoberfläche geschnallt wird. Das Messgehäuse soll sich dabei mittig über den Musculus trizeps brachii befinden. Wenn das Armband

Hautkontakt bemerkt, schaltet es sich automatisch nach max. einer Minute ein und bestätigt dies durch ein Tonsignal und das Pro3 zusätzlich durch Vibration.

Der Patient wurde darüber aufgeklärt, dass er das Armband ablegen muss, wenn es in Kontakt mit Wasser kommen würde, wie duschen, baden oder schwimmen. Das Armband sei ebenfalls abzulegen, wenn es nicht tolerierbare Unannehmlichkeiten bereitet.

Nach Beendigung der Messung wurden die Daten ausgelesen und der Akku für die nächste Verwendung aufgeladen. Für die statistische Analyse wurden nur volle Tage (0 bis 24 Uhr) berücksichtigt. Um eine verlässliche Aussage aus den Daten ableiten zu können, wurden nur solche Datensätze zur Auswertung eingeschlossen, wenn das Gerät >80% der Gesamtzeit getragen wurde. Auch wurden keine Patienten in die Datenerhebung eingeschlossen, die ein mehrtägiges Chemotherapieprotokoll erhielten, da die Therapiezeit an den Folgetagen nicht dem natürlichen Alltag des Patienten entsprach.

#### **4.6. Statistik**

Die primäre Datenerfassung wurde mit Microsoft Excel Version 1997 durchgeführt. Diese wurde nach Abschluss der Datenerhebung in SPSS 21 von IBM für Microsoft Windows 7 importiert. Alle statistischen Auswertungen und die Erstellung der Graphen erfolgten mit SPSS 21.

Es wurde zunächst eine deskriptive Auswertung vorgenommen. Diese erfolgte sowohl mit Erhebung der Mittelwerte und Standardabweichung, als auch mit Berechnung des Median und der Interquartilbereiche. Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Test wurden die Ergebnisse auf Normalverteilung überprüft. Bei Normalverteilung wurde der Mittelwert genutzt, bei Nichtnormalverteilung wurde der Median zur Beschreibung herangezogen.

Für einige Gruppenvergleiche wurde die Studienpopulation anhand des Medianwertes in zwei Hälften geteilt und anhand einer Variablen verglichen.

Für den Vergleich zweier Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Berechnung verwendet; bei mehreren Stichproben der Kruskal-Wallis-Test. Eine Signifikanz wurde bei  $p < 0,05$  angenommen.

Die Berechnung von Korrelationen zwischen Parametern erfolgte mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho ( $\rho$ ). Auch hier wurde ein Signifikanz bei  $p < 0,05$  angenommen. Die Korrelationen wurden wie folgt bewertet:<sup>76</sup>

$0,0 \leq \rho \leq 0,2$	kein bis geringer Zusammenhang
$0,2 < \rho \leq 0,5$	schwacher bis mäßiger Zusammenhang
$0,5 < \rho \leq 0,8$	deutlicher Zusammenhang
$0,8 < \rho \leq 1$	hoher bis perfekter Zusammenhang

Für die Darstellung von Häufigkeiten wurden Säulen- oder Tortendiagramme verwendet. Verteilungen wurden mithilfe von Boxplots dargestellt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Demographische und epidemiologische Eigenschaften der Patienten

Im Verlauf von zwei Jahren wurden konsekutiv 70 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses als ambulante Patienten geführt. Einer dieser Patienten erlitt nach Einwilligung, aber vor Chemotherapiegabe, eine Komplikation und erhielt danach keine weiteren Therapiezyklen mehr. Ein weiterer Patient begab sich nach dem Einschluss in die Studie zur Behandlung in eine andere Praxis und konnte daher nicht weiter beobachtet werden. Von den 70 Patienten haben 27 (39%) das SenseWear<sup>®</sup> Armband getragen. Dieser Anteil ergab sich daraus, dass das Armbandmonitoring aus technischen Gründen erst verspätet verwirklicht werden konnte und im Verlauf nicht alle eingeschlossenen Patienten dem Monitoring zustimmten.

Das Geschlechterverhältnis lag bei 63% Männer zu 37% Frauen (Männer  $n=44$ ; Frauen  $n=26$ ). (Abbildung 5) Das Alter betrug im Median 63 Jahre (Interquartilbereich (IQB) 17 Jahre). Bei den Männern lag das Alter im Median bei 64 (IQB 16) Jahren während die Frauen im Median mit 62 (IQB 19) Jahren jünger waren.

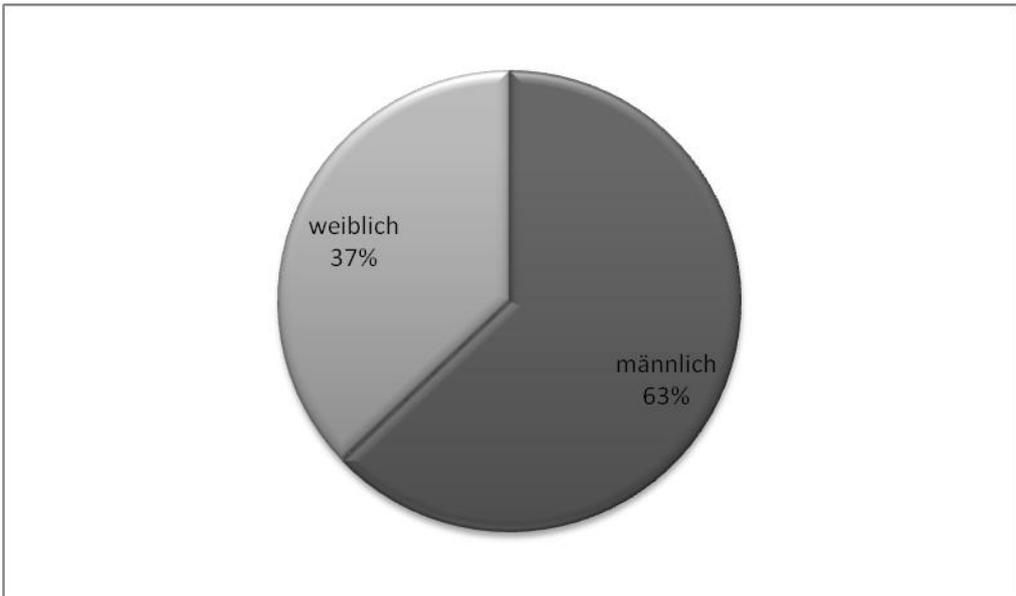


Abbildung 5: Geschlechterverteilung

Die meisten Probanden (91%) waren aktive Raucher mit einer medianen Anzahl von 37,5 Packungsjahren (PY)(Abbildung 6). 6 Patienten haben nie geraucht. (Tabelle 3)

Tabelle 3: Raucherstatus an V0

	<i>n</i>	%
<i>Raucher</i>	26	37
<i>Exraucher</i>	37	53
<i>Niemalsraucher</i>	6	9
<i>Fehlend</i>	1	1
<i>Gesamt</i>	70	100

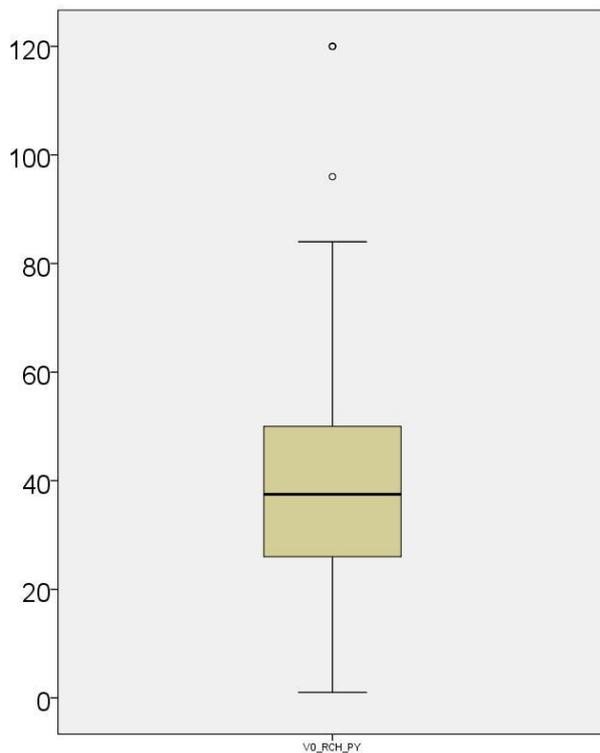


Abbildung 6: Anzahl der Packungsjahre

37% der Patienten befanden sich in einem nicht gekündigten Arbeitsverhältnis. Von diesen waren 31% derzeit krankgeschrieben. Der größte Anteil der Patienten (57%) war bereits berentet und 4% erhielten Grundsicherung. (Tabelle 4)

Tabelle 4: Erwerbsstatus

	<i>n</i>	%
<i>berufstätig</i>	18	26
<i>krankgeschrieben</i>	8	11
<i>Rentner</i>	40	57
<i>arbeitslos/Grundsicherung</i>	3	4
<i>Fehlend</i>	1	1
<i>Gesamt</i>	70	100

54% gaben an, derzeit in einer festen Partnerschaft oder Ehe zu leben. 26% waren in einer solchen Partnerschaft und sind nun getrennt, verwitwet oder geschieden. 75% der Patienten haben eigene Kinder.

**Tabelle 5: Familienstand**

	<i>n</i>	%
<i>Verheiratet/Partnerschaft</i>	37	53
<i>geschieden/getrennt lebend</i>	8	11
<i>verwitwet</i>	10	14
<i>ledig/allein lebend</i>	14	20
<i>Fehlend</i>	1	1
<i>Gesamt</i>	70	100

**Tabelle 6: Kinder**

	<i>n</i>	%
<i>keine Kinder</i>	17	24
<i>hat Kinder</i>	52	74
<i>Fehlend</i>	1	1
<i>Gesamt</i>	70	100

Ein Großteil der Patienten (76%) hatte eine geringe oder mittlere Schulbildung absolviert. (Tabelle 7) Knapp ein Viertel hatte Abitur.

**Tabelle 7 Höchster Bildungsabschluss**

	<i>n</i>	%
<i>6 oder 8 Klasse</i>	20	29
<i>mittlere Reife</i>	31	44
<i>Abitur</i>	2	3
<i>Studium</i>	14	20
<i>Fehlend</i>	3	4
<i>Gesamt</i>	70	100

Die Mehrzahl der Patienten hatte in der näheren Vergangenheit nicht regelmäßig Sport getrieben. Nur 22% gaben an, einer regelmäßigen körperlichen Aktivität wie ausdauernde Spaziergänge, Wandern oder Radfahren nachzugehen.

Tabelle 8: Sportaktivität

	<i>n</i>	%
<i>Nicht regelmäßig</i>	54	77
<i>Regelmäßig</i>	15	21
<i>Fehlend</i>	1	1
<i>Gesamt</i>	70	100

## 5.2. Klinische Eigenschaften der Patienten

Die erhobenen Komorbiditätsdaten ergaben einen Median von 6 Punkten (IQB 4) bei der Charlson-Skala und einen Median von 7 Punkten (IQB 5) im Modified Cumulative Illness Rating Scale für die Studienteilnehmer. (Abbildung 7)

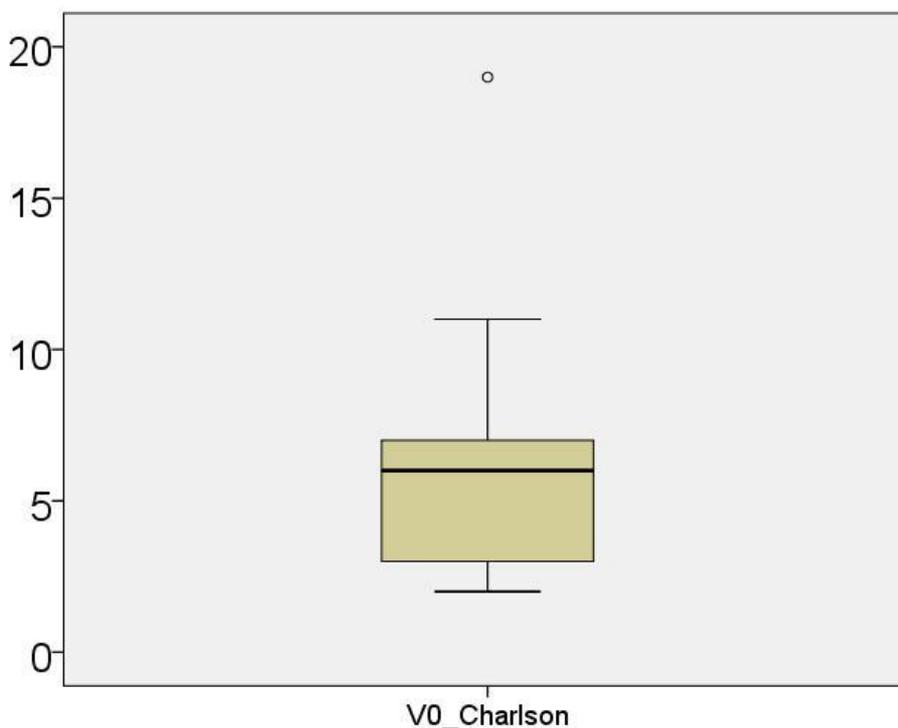


Abbildung 7: Komorbidität nach Charlson bei Einschluss

Bei der ECOG-Skala erreichten 62% der Patienten einen Wert von 0 oder 1.. 13% waren bereits zu V0 weniger als 50% der wachen Zeit außerhalb des Bettes. (Tabelle 9)

Tabelle 9: ECOG-Wert bei V0

<i>ECOG-Wert</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
0	18	26
1	25	36
2	15	21
3	9	13
<i>Fehlend</i>	3	4
<i>Gesamt</i>	70	100

Der BMI lag bei den männlichen Patienten im Median bei 25 (IQB 7) und bei den weiblichen Teilnehmerinnen bei niedrigeren 22 (ICQ 11). (Abbildung 8)

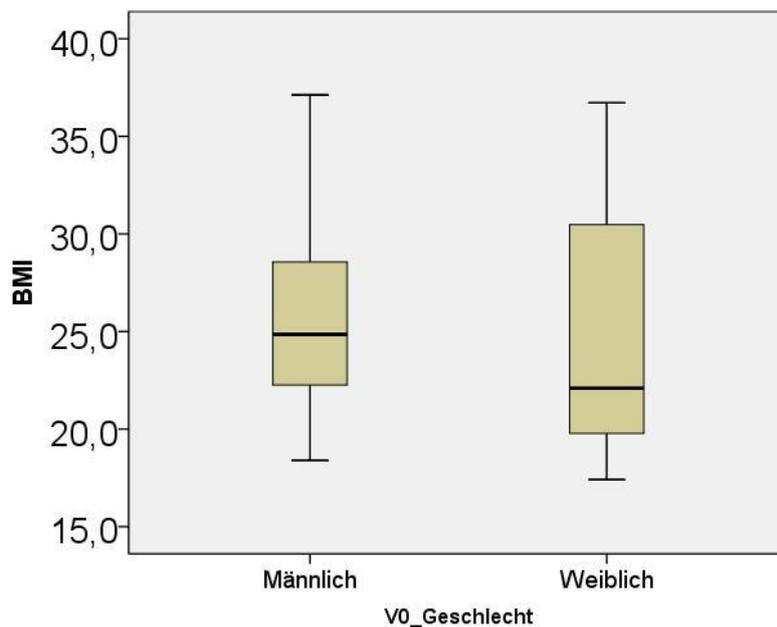


Abbildung 8: BMI nach Geschlecht bei Einschluss

### 5.2.1. Stadium, Histologie und Therapie

In dieser Studie zeigt sich eine Verteilung der histologischen Entitäten wie in Abbildung 9 zu sehen. 66% der Probanden hatten ein Adenokarzinom und 17% wiesen ein

Plattenepithelkarzinom auf. Ein SCLC hatten 6%, 7% der Patienten hatten die Diagnose Pleuramesotheliom.

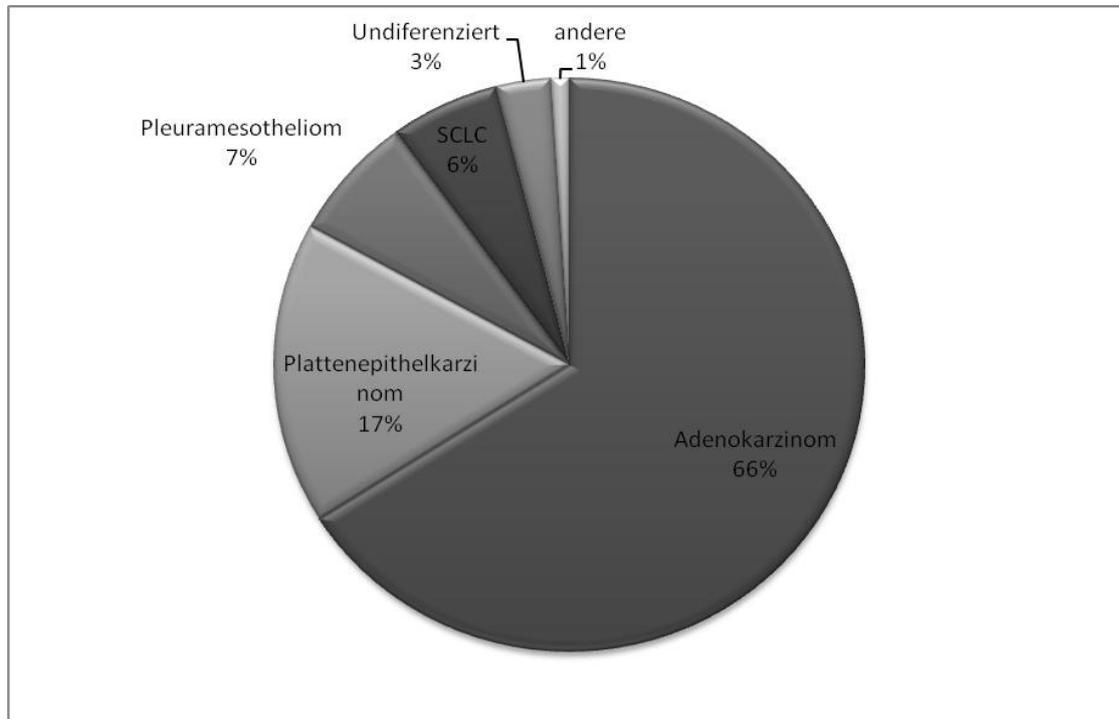


Abbildung 9: Verteilung der Tumorhistologie

83% der Patienten wiesen ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Tumorstadium auf. (Tabelle 10)

Tabelle 10: Tumorstadium bei Studieneinschluss

	<i>n</i>	%
<i>Lokal</i>	12	17
<i>Lokal fortgeschritten (IIIA/B ohne Ergüsse)</i>	22	31
<i>Fortgeschritten (IIIB + Erguss, metastasiert)</i>	36	52
<i>Gesamt</i>	70	100

Im Median erhielten die Patienten 4 Zyklen (IQB 2 Zyklen) einer Chemotherapie. Diese waren zu 63 % Kombinationstherapien. (Tabelle 11) Aufgeschlüsselt nach Mono - und Kombinationstherapien zeigt Tabelle 12 die Kombination mit weiteren therapeutischen Substanzen. Es wurde insgesamt 22-mal Cisplatin und 19-mal Carboplatin verwendet.

Tabelle 11: Verteilung Mono- oder Kombitherapien

	<i>n</i>	%
<i>Kombinationstherapie</i>	44	63
<i>Monotherapie</i>	24	34
<i>Fehlend</i>	2	3
<i>Gesamt</i>	70	100

**Tabelle 12: Verteilung Chemoprotokoll detailliert**

	<i>n</i>	%
<i>Cis/Carboplatin+Vino</i>	21	30
<i>Cis/Carboplatin+Pemetrexed</i>	13	19
<i>Cis/Carboplatin+Etoposid</i>	2	3
<i>Cis/Carboplatin+Gemcitabin</i>	5	7
<i>Pemetrexed</i>	10	14
<i>Vinorelbin</i>	2	3
<i>Docetaxel / Paclitaxel</i>	8	11
<i>andere</i>	7	10
<i>Keine*</i>	2	3
<i>Gesamt</i>	70	100

\* bezieht sich auf die zwei Patienten, welche zu Beginn von 5.1 erwähnt wurden.

**Tabelle 13: Verteilung der Therapielinien**

	<i>n</i>	%
<i>Erstlinientherapie</i>	46	66
<i>Weiterführende Therapielinie</i>	22	31
<i>Fehlend</i>	2	3
<i>Gesamt</i>	70	100

### 5.2.2. Folgevisiten

In die Studie wurden 70 Personen, davon 45 in der Erstlinientherapie eingeschlossen. Zur ersten Folgevisite V1 wurden noch 58 Personen untersucht. Diese erfolgte im

Median nach 7 Tagen. Zur abschließenden zweiten Folgevisite V2, im Median nach 44 Tagen, konnten noch 41 Patienten untersucht werden.

Die Gründe für das Ausscheiden aus der Studie zeigt Abbildung 10. Fünf Patienten nahmen V2, aber nicht V1 wahr. Sieben Patienten, die zu V1 untersucht wurden, erschienen nicht zu V2. Zwei Patienten erhielten keine Chemotherapie und fünf brachen die Studienteilnahme, jedoch nicht die Therapie ab. Bis zur letzten Studienvisite wurde bei 14 der eingeschlossenen Patienten die Therapie entweder von Seiten des Arztes oder auf Wunsch des Patienten abgebrochen. Ein Patient verstarb an Komplikationen zwischen V1 und V2.

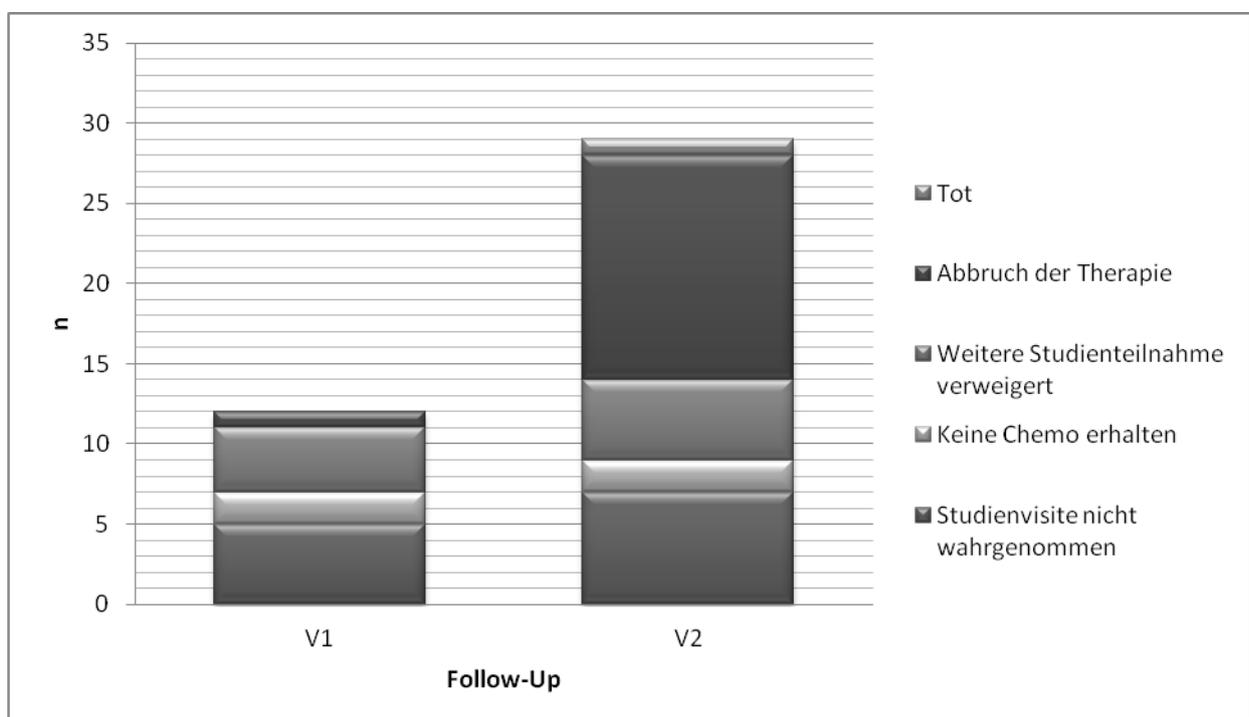


Abbildung 10: Gründe für nicht erfolgte Folgevisiten

### 5.2.3. Veränderung des Gewichts

In der Woche zwischen V0 und V1 veränderte sich das Gewicht der Patienten im Median um -1,6 % (IQB 3,0 %) und längerfristig, bis V2, lag der Gewichtsunterschied bei -1,2 % (ICQ 4,8 %).

### 5.2.4. FACT-F und MFI-20 bei Studieneinschluss

Bei der Beantwortung des eindimensionalen FACT-F Fragebogen erzielte die Studienpopulation einen Median von 31 Punkten (IQB 18). (Abbildung 11)

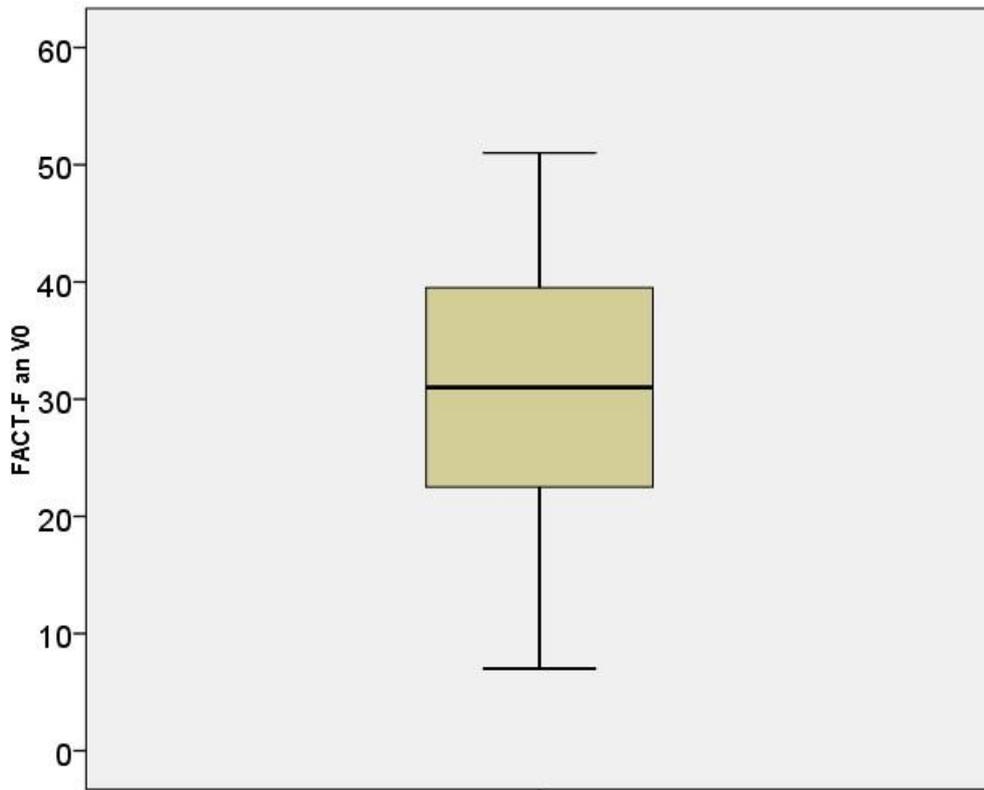


Abbildung 11: FACT-F Wert zu V0

Der mehrdimensionale Fatigue Fragebogen MFI-20 schlüsselt sich für die gesamte Studienpopulation wie in Tabelle 14 zu sehen auf:

Tabelle 14: MFI-20 bei V0

<i>MFI-20</i>	<i>Median</i>	<i>IQB</i>
<i>Gesamt</i>	<i>59</i>	<i>19</i>
<i>General Fatigue</i>	<i>13</i>	<i>6</i>
<i>Physical Fatigue</i>	<i>12</i>	<i>5</i>
<i>Reduced Activity</i>	<i>13</i>	<i>5</i>
<i>Reduced Motivation</i>	<i>10</i>	<i>5</i>
<i>Mental Fatigue</i>	<i>10</i>	<i>4</i>

Es konnte eine enge Korrelation zwischen dem FACT-F und allen Dimensionen des MFI-20 auf dem  $p < 0,01$  Signifikanzniveau gezeigt werden. (Tabelle 15)

Tabelle 15: Korrelationskoeffizienten FACT-F und MFI-20

<i>FACT-F/</i>	<i>Spearman-Rho</i>
<i>MFI-20 Gesamt</i>	<i>-0,795*</i>
<i>General Fatigue</i>	<i>-0,738*</i>
<i>Physical Fatigue</i>	<i>-0,615*</i>
<i>Reduced Activity</i>	<i>-0,747*</i>
<i>Reduced Motivation</i>	<i>-0,489*</i>
<i>Mental Fatigue</i>	<i>-0,575*</i>

\* p<0,01

### 5.2.5. Fatigue im Studienverlauf

In der gesamten Studienpopulation zeigte sich anhand der Fragebögen im ersten Untersuchungsintervall eine Verstärkung des Fatigueempfindens. Der FACT-F lag zu V1 im Median um 10 Punkte niedriger als zum Studieneinschluss. Die mediane Differenz für den einzelnen Patient lag nur bei -5 Punkten. Bei V2 lag der FACT-F Wert mit 28 Punkten noch unter dem von V0, hatte in der Differenz aber nur einen Punkt weniger zu verzeichnen. (Tabelle 16) Die Werte des MFI-20 zeigten ebenfalls eine Zunahme der Fatigue im Zeitraum bis V1 und eine Annäherung zurück an den V0 Wert im weiteren Verlauf der Studie.

Tabelle 16: Verlauf der Fragebogenwerte und Differenz zu V0

<i>Fragebogen(subskala)</i>	<i>Median V0</i>	<i>Median V1</i>	<i>Median V2</i>	<i>Differenz V1 - V0 (Median)</i>	<i>Differenz V2 - V0 (Median)</i>
<i>FACT-F*</i>	31	21	28	-5	-1
<i>MFI20-General Fatigue</i>	13	14	13	2	0,5
<i>MFI20-Physical Fatigue</i>	12	14	13	2	2
<i>MFI20-Reduced Activity</i>	13	14	14	2	1
<i>MFI20-Reduced Motivation</i>	10	12,5	11	3	2
<i>MFI20-Mental Fatigue</i>	10	12	10,5	1	0,5
<i>MFI20-Gesamt**</i>	59	65	62	7,5	7

\*Höherer Wert=geringer Fatigue; negative Differenz=Fatigue Zunahme

\*\*Höherer Wert=höhere Fatigue; positive Differenz=Fatigue Zunahme

### 5.3. Parameter, die die Fatigue beeinflussen oder von ihr beeinflusst werden können

In diesem Teil der Ergebnisse wird nur die Patientenpopulation in die Berechnungen einbezogen, die sich zu V0 in einer Erstlinientherapie befanden. Diese Selektion der Patienten ermöglicht eine größere Homogenität in den Patienteneigenschaften. Die subjektiv empfundene Fatigue wird durch den FACT-F repräsentiert und als krankheitsassoziiert definiert, da es noch keine Beeinträchtigung durch eine vorhergegangene Chemo- oder Radiotherapie gegeben hat. Keiner der Patienten gab an, vorher an einem eigenständigen Fatigue-Syndrom, wie dem Chronic Fatigue Syndrom, erkrankt gewesen zu sein.

Die männlichen Teilnehmer hatten an V0 einen medianen FACT-F Punktwert von 31 (IQB 17), die weiblichen von 37 (IQB 17). (Abbildung 12) Der Unterschied war nach Mann-Whitney-Test nicht signifikant.

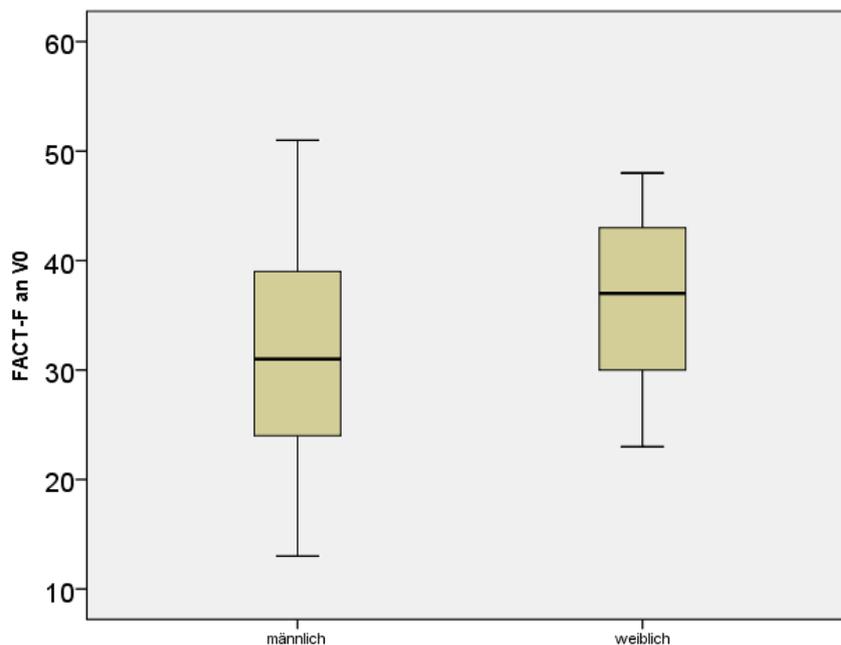


Abbildung 12: Fatigue an V0 nach Geschlecht

Der Raucherstatus der Patienten zeigte einen FACT-F-Wert von jeweils 37 Pkt. bei den Rauchern (IQB 17) und den Niemalsrauchern (IQB16). Die Exraucher erreichten einen

medianen Punktwert von 31 (IQB 15). ( $p=0,432$ ). Die Unterschiede waren nach Kruskal-Wallis-Test (KWT) nicht signifikant.

Ledige Patienten hatten einen medianen FACT-F-Wert von 38 Pkt. (IQB 12). Patienten in einer festen Partnerschaft gaben einen medianen Punktwert von 35 (IQB 17) an, gefolgt von geschiedenen und getrennt lebenden Patienten mit 27 Pkt. (IQB 22). Verwitwete Patienten hatten im Median einen FACT-F Wert von 24 Pkt. (IQB 11). (Abbildung 13) Bei  $p=0,059$  im Kruskal-Wallis-Test (KWT) lag hier keine statistische Signifikanz vor.

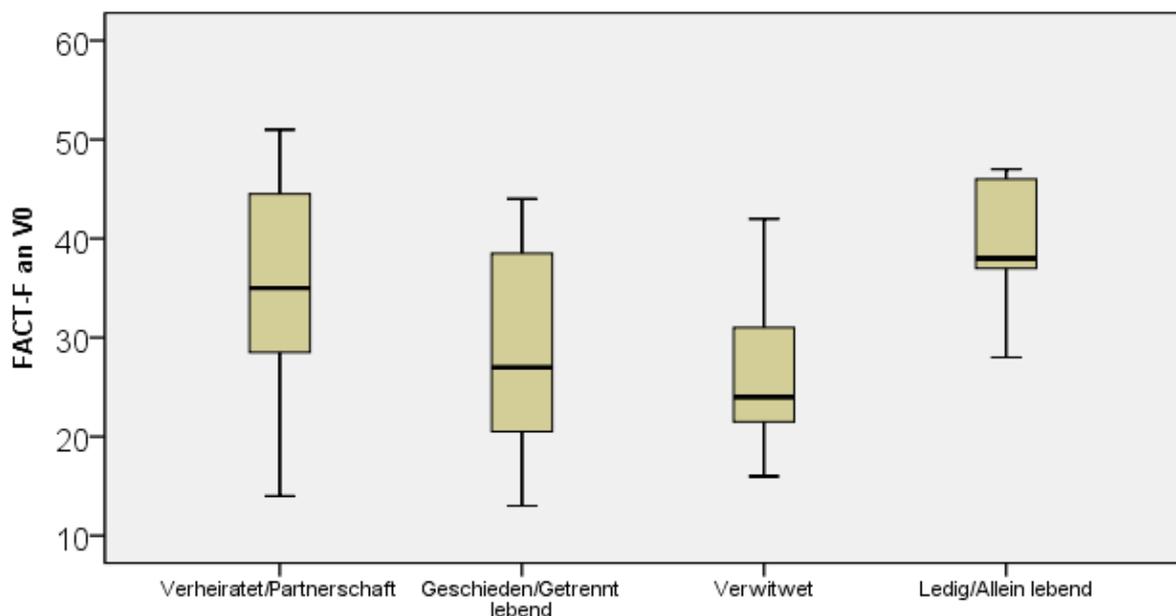


Abbildung 13: Fatigue an V0 abhängig vom Familienstand

Bei der Frage nach eigenen Kindern zeigten die Patienten ohne Kinder einen FACT-F im Median von 36 Pkt. (IQB 13) und die Patienten mit Kindern einen Wert von 33 Pkt. (IQB 20) (nicht signifikant nach Mann-Whitney-U Test (MWU)). Bei der Schulbildung erreichten die Patienten ohne Schulabschluss ( $n=10$ ) 38 Pkt. (IQB 19) im FACT-F. Patienten mit Mittlerer Reife ( $n=22$ ) hatten einen Median von 34,5 (IQB 19). Der Patient mit Abitur ( $n=1$ ) hatte einen FACT-F V0 Wert von 13 Pkt. Patienten mit einem Studienabschluss ( $n=11$ ) erzielten einen medianen FACT-F-Wert von 31 Pkt. (IQB 13) erreicht. (KWT  $p=0,364$  nicht signifikant). Patienten, die regelmäßig Sport trieben hatten eine medianen Punktwert im FACT-F von 34 Pkt. (IQB 21) und die, die keinem Sport nachgingen von 32,5 Pkt. (IQB 18). (MWU  $p=0,490$  nicht signifikant). Eine im

Altersmittelwert von 61,5 Jahren geteilte Population ergab für die jüngere Gruppe ein FACT-F von 36,5 Pkt. (IQB 17). Die ältere Gruppe erreichte den Wert von 31 Pkt. (IQB 17). ( $p=0,088$  im MWU, nicht signifikant)

Für die gemessenen Laborparameter wurde die Studienpopulation in eine Gruppe unter oder gleich dem Median des Parameters und eine Gruppe über dem Median eingeteilt. Für die Gruppe mit einer LDH bis 241 U/l zeigte sich ein FACT-F von 34 Pkt. (IQB 14). Die Gruppe über dem Median erreichte 28 Pkt. (IQB 24;  $p=0,653$  im MWU, nicht signifikant). Die Gruppe mit CRP unter 1,98 mg/dl hatte einen FACT-F-Wert von 35 Pkt. (IQB 15) erreicht. Über dem CRP-Median wurden 30 Pkt. (IQB 23) erreicht. ( $p=0,443$  im MWU, nicht signifikant). Der Hb-Median lag bei 13,35 mg/dl. Die Gruppe unter/gleich dem Median hatte einen FACT-F-Wert von 29 Pkt. (IQB 13) und die Gruppe über dem Hb-Median wies 38,5 Pkt. auf (IQB 16;  $p=0,067$  im MWU, nicht signifikant) (Abbildung 14).

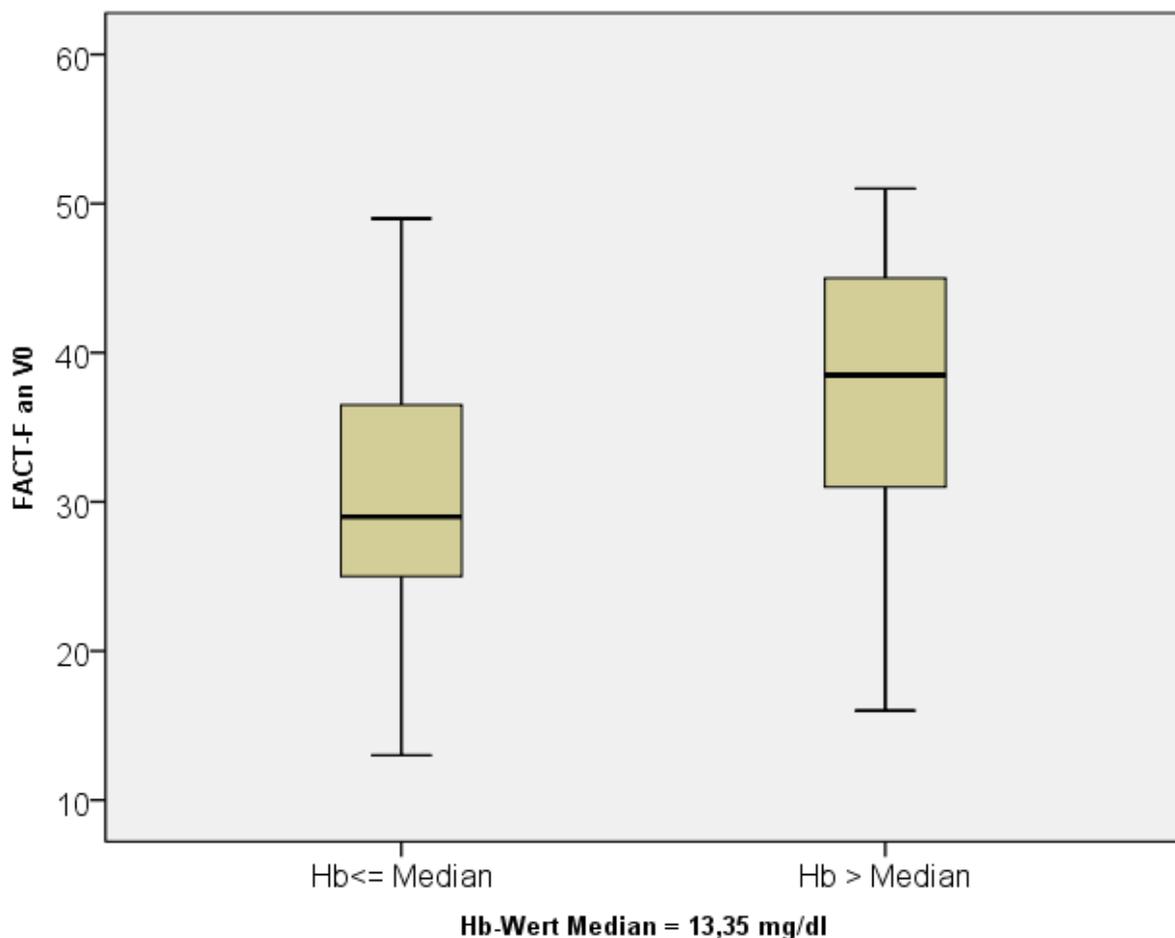


Abbildung 14: Fatigue an V0 der Erstlinienpopulation geteilt in zwei Gruppen nach Hb-Wert

Patienten mit einem lokalen Tumorbefund, der adjuvant chemotherapeutisch behandelt wurde, hatten ein FACT-F von 33 Pkt. (IQB 16). Palliative Patienten ohne maligne Ergüsse oder Metastasen erreichten 35 Pkt. (IQB 18). Stadium IV Patienten kamen auf 33,5 Pkt. (IQB 19) im Median für den FACT-F an V0. ( $p=0,752$  im KWT, nicht signifikant)

Für den BMI wurde die Population wieder in zwei Gruppen geteilt. Der BMI-Median lag bei  $23,79 \text{ kg/m}^2$ . Die Gruppe kleiner/gleich dem BMI-Median hatte zu V0 31 Pkt. (IQB 15) im FACT-F. Die Gruppe über  $\text{BMI}=23,79 \text{ kg/m}^2$  wies 35 Pkt. auf (IQB 20,  $p=0,187$  im MWU, nicht signifikant) (Abbildung 15).

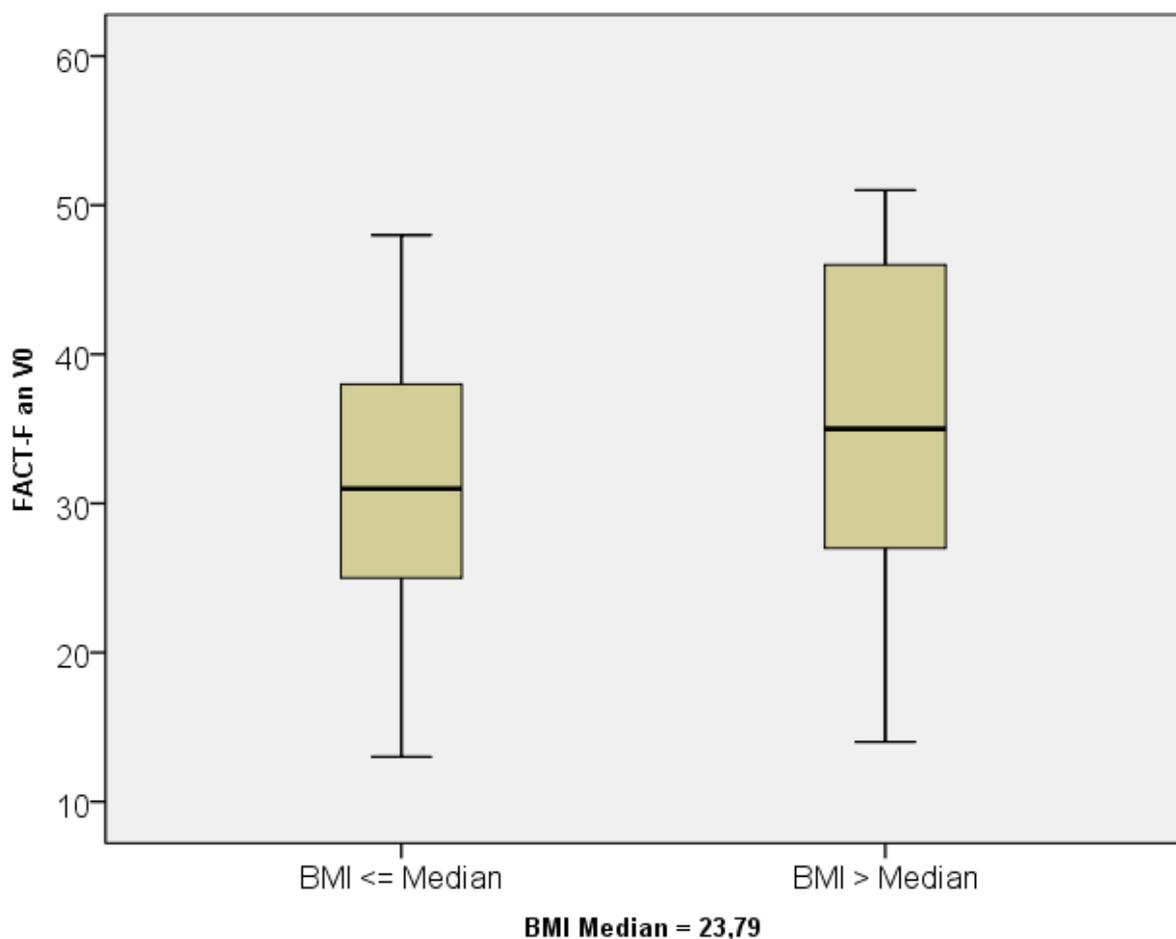


Abbildung 15: Fatigue an V0 der Erstlinienpopulation geteilt in zwei Gruppen nach BMI

Im MNA Teil 1, den alle Patienten ausgefüllt hatten, lag der Median bei 11,5 Pkt. Die Gruppe mit weniger oder gleich viel Punkten wie der Median hatte 31 Pkt. (IQB 15) im

FACT-F. Über dem MNA Median lag der FACT-F Wert bei 35 Pkt. (IQB 19,  $p=0,144$  im MWU, nicht signifikant).

Der Wert für den HADS-D lag zu V0 im Median bei 6 Punkten (IQB 6). Er korrelierte mit  $\rho=-0,479$  mäßig mit dem FACT-F ( $p<0,01$ ). Der HADS-A lag im Median bei 7 Punkten (IQB 4). Hier wurde jedoch keine signifikante Korrelation für den Zusammenhang mit dem FACT-F gefunden. Beachtet man den Schwellenwert für die Angst und die Depression und teilt die Patienten in 2 Gruppen, so ergeben sich die Werte wie in Tabelle 17 und Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 17: Patientengruppierung nach Cut-off Wert  $>8$  für das Vorhandensein einer Depression im HADS-D

HADS-D	n	%
$\leq 8$	32	70
$> 8$	13	28
Fehlend	1	2
Gesamt	46	100

Für HADS-D Gruppe 1 wurden 35,5 Pkt. (IQB 17) und für Gruppe 2 29 Pkt. (IQB 18) im FACT-F erreicht. ( $\rho=-0,272$ ;  $p=0,071$  im MWU, nicht signifikant)

Tabelle 18: Patientengruppierung nach Cut-off Wert  $>10$  für das Vorhandensein des Symptom Angst im HADS-A

HADS-A	n	%
$\leq 10$	39	85
$> 10$	6	13
Fehlend	2	2
Gesamt	46	100

Für HADS-A hat die Gruppe unter dem Schwellenwert 34 Pkt. (IQB 16) und die Patienten mit einem HADS-A über 10 erreichten 32 Pkt. (IQB 31) im FACT-F. ( $\rho=-0,093$ ;  $p=0,543$  im MWU, nicht signifikant)

Das Symptom Depression, HADS-D >8 Pkt., zeigt eine Abnahme von 29%(V0) auf 23%(V2) der gemessenen Fälle. Das Symptom Angst nahm von 13%(V0) auf 19%(V2) zu.

Bei den Messwerten zur Bioimpedanzanalyse (BIA) ergaben sich kaum statistische Assoziationen mit dem Parameter Fatigue. Allein das interzelluläre Wasser zeigt eine Korrelation von schwachen  $\rho=0,341$  gegenüber dem FACT-F ( $p<0,05$ ). Keiner der anderen gemessenen BIA-Werte erreichte das Signifikanzniveau.

Die Handkraft zeigte keinen statistischen Zusammenhang mit dem FACT-F-Wert (Korrelation nach Spearman Rho).

Bei den Lungenfunktionsparametern konnte zwischen FACT-F und der FEV1 eine schwache Korrelation mit  $\rho=0,224$  bei einer grenzwertigen Signifikanz von  $p=0,056$  gezeigt werden. Die anderen erhobenen Lungenfunktionswerte zeigten keine Signifikanzen.

#### **5.4. Fatigueverlauf im Unterschied der Populationen**

Aufgeschlüsselt nach Erstlinientherapie und weiterführenden Therapielinien ergab sich an V0 für die Erstlinientherapierten ein Median von 34 Punkten (IQB 18). Für die Patienten in einer weiterführenden Therapie ergab sich ein Median von 24 Punkten (IQB 19). (Abbildung 16)

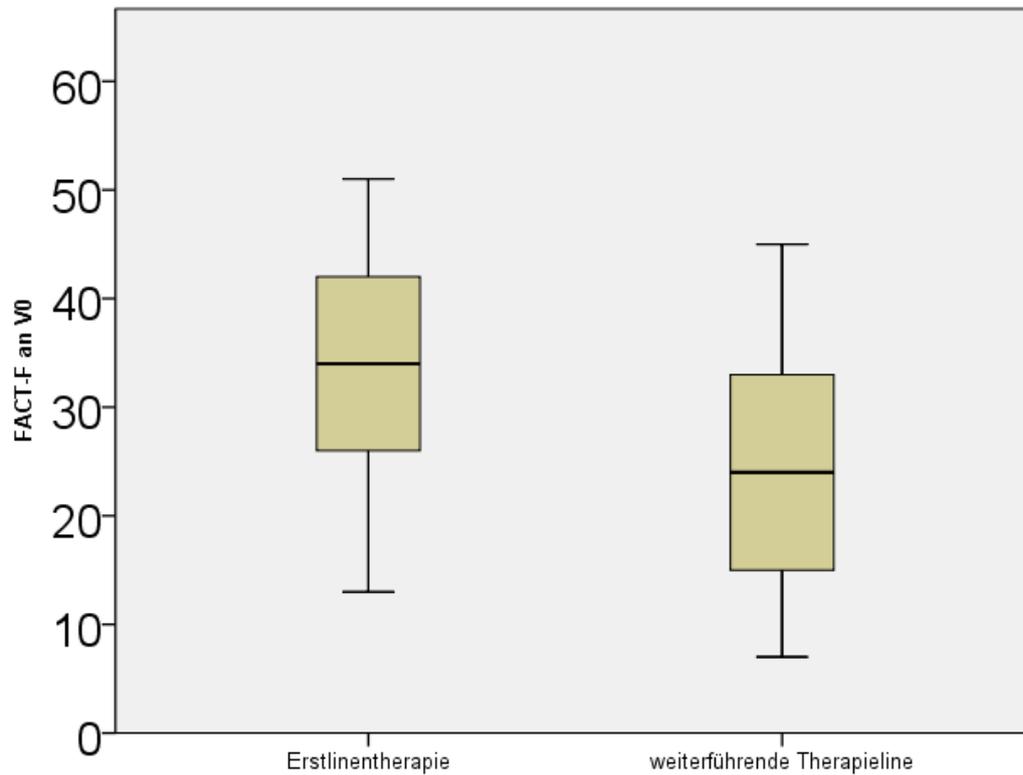


Abbildung 16: Baseline Fatigue der Studienpopulationen

Bei Patienten in Erstlinientherapie ergibt sich im FACT-F eine Differenz von V0 zu V1 von -8 Pkt. (-5 Pkt. in der Gesamtpopulation). Im MFI20-Gesamt beträgt die Differenz 12 statt 7,5 Punkten. (Tabelle 19)

Tabelle 19: Fatigue der Patienten mit Erstlinientherapie bei V1 und die Veränderung zu V0

Fragebogen(subskala)	Punktwert bei V1 (Median)	Differenzpunktwert V1 zu V0 (Median)
FACT-F	21,5	-8
MFI20-General Fatigue	15	2
MFI20-Physical Fatigue	14	2
MFI20-Reduced Activity	14	3
MFI20-Reduced Motivation	13	3

<i>MFI20-Mental Fatigue</i>	12	1,5
<i>MFI20-Gesamt</i>	67	12

Tabelle 20: Fatigue der Patienten mit Erstlinientherapie bei V2 und die Veränderung zu V0

<i>Fragebogen(subskala)</i>	<i>Punktwert bei V2 (Median)</i>	<i>Differenzpunktwert V2 zu V0 (Median)</i>
<i>FACT-F</i>	30	-1
<i>MFI20-General Fatigue</i>	13	0
<i>MFI20-Physical Fatigue</i>	13	2
<i>MFI20-Reduced Activity</i>	14	2
<i>MFI20-Reduced Motivation</i>	10	2
<i>MFI20-Mental Fatigue</i>	10	1
<i>MFI20-Gesamt</i>	62	4

### 5.5. 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest wurde an Visit V0 von 35 Patienten absolviert. Von diesen wiederholten 16 den Lauf an V2. Im Mittel erreichten die Patienten eine Strecke von 406m (Standard Abweichung [SD] 133m). Diese Strecke erhöhte sich zu V2 auf 435m (SD 122m), allerdings lag der mittlere Streckenzugewinn, bezogenen auf den einzelnen Patienten, bei gerade mal einem Meter (SD 43m). (Tabelle 21)

Tabelle 21: 6-MW Gehstrecke an V0 und V2

	<i>n (%)</i>	<i>Mittlere Gehstrecke in m (SD in m)</i>
<i>V0</i>	35 (50)	406 (133)
<i>V2</i>	16 (23)	435 (122)
<i>Gesamt</i>	70 (100)	

Die Gehstrecke an V0 korrelierte mäßig mit FACT-F an V0 ( $\rho=0,471$ ,  $p<0,01$ ). und der FACT-F Differenz zu V1 [ $\rho= -0,384$  ( $p<0,059$ )]. Ebenfalls zeigt sich eine gewisse Korrelation von  $\rho= -0,512$  für die erlittene chemotherapieassoziierte Fatigue (FACT-F-Differenz zwischen V0 und V1) mit der absoluten Gehstrecke an V2 ( $\rho=0,05$ ).

Von den Patienten in Erstlinientherapie absolvierten  $n=21$  den Lauf in einem Mittel von 431m bei einer SD von 133m. Die Gehstrecke korrelierte mit  $\rho=0,478$  gegen FACT-F an V0 ( $p<0,05$ ).

## 5.6. Aktigraphie

Von allen eingeschlossenen Patienten trugen 28 das Aktometer zwischen V0 und V1. Von diesen erfüllten  $n=25$  die Anforderungen einer Tragezeit von  $>80\%$ . Von den drei Patienten mit Tragezeiten  $<80\%$  hatten zwei mehrfach vergessen, das Armband nach dem Waschen wieder anzulegen und ein Patient hatte die Datenaufzeichnung aufgrund von Trageunannehmlichkeiten abgebrochen. Zwei Patienten hatten eine Therapie über mehrere aufeinanderfolgende Tage erhalten und wurden somit in der Auswertung nicht berücksichtigt. Übrig bleiben  $n=23$ , die zur Auswertung gekommen sind. Im Median hatten diese Probanden das Armband für 6,98 Tage (IQB 0,12 Tage) angelegt bekommen. Eine erfreulich hohe prozentuale Tragezeit von 99% (IQB 6,5) konnte aus den Daten ermittelt werden.

Zur Auswertung herangezogen wurden die SenseWear<sup>®</sup>-Parameter Schrittzahl, durchschnittliche METs und tägliche Aktivitätszeit (Zeit mit mehr als 3 METs). Die Studienteilnehmer werden in zwei Gruppen geteilt. Um einen Vergleich der subjektiven chemotherapieassoziierten Fatigue und der objektiv gemessenen Aktivität zu vollziehen, erfolgt die Teilung am FACT-F-Median an V1, da auch das Armband in diesem Zeitraum getragen wurde und die Fragen im FACT-F rückblickenden Charakter haben. Der Median betrug 21,5 Pkt. Somit hat Gruppe 1 einen FACT-F Wert von kleiner/gleich 21,5 Punkten und damit eine höhere Fatigue als Gruppe 2 mit über 21,5 Pkt. Für Gruppe 1 ergab sich eine mediane Schrittzahl pro Tag von 2352 Schritten (IQB 5089). Gruppe 2 ging im Median 3286 Schritte (ICQ 1795) am Tag. (MWU  $p=0,393$ , nicht signifikant). Bei den am Tag durchschnittlich gebrauchten METs erreichte Gruppe 1 einen Median von 1,3 METs (IQB 0,35) und Gruppe 2 1,25 METs (IQB 0,43, MWU

p=0,912, nicht signifikant). Gruppe 1 war am Tag 0,83 h (IQB 1,45) aktiv. Gruppe 2 konnte 1,04 h (IQB 2,35) aktive Zeit für sich verbuchen (MWU p=0,579, nicht signifikant).

Tabelle 22: SenseWear® Medianwerte

<i>FACT-F V1 / SenseWear® Daten</i>	<i>n</i>	<i>Schrittzahl (IQB)</i>	<i>METs (IQB)</i>	<i>Tagesaktivität in h (IQB)</i>
<i>Gruppe 1; ≤21,5 Pkt.</i>	10	2352 (5089)	1,3 (0,35)	0,83 (1,45)
<i>Gruppe 2; &gt;21,5 Pkt.</i>	9	3286 (1795)	1,25 (0,43)	1,04 (2,35)
<i>Fehlend</i>	4	-	-	-

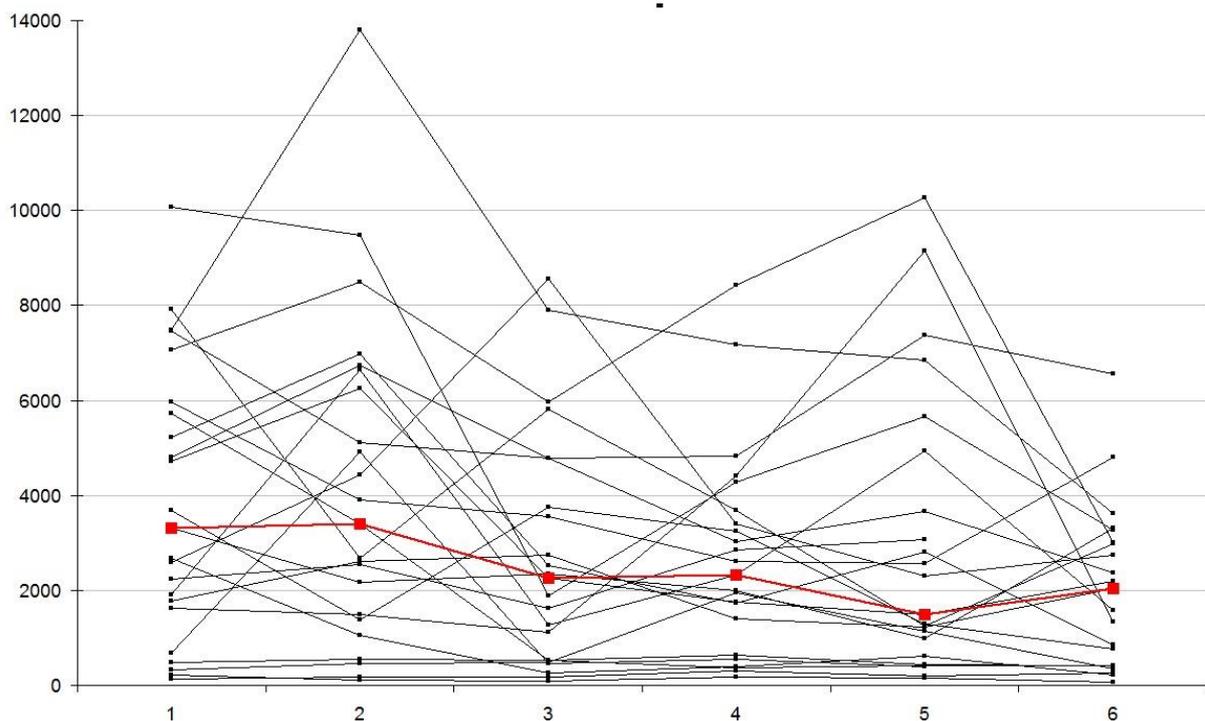


Abbildung 17: Tägliche Schrittzahl (Rot der Median, x-Achse: Tage nach Chemotherapie)

Abbildung 17 zeigt den Verlauf der täglich gegangenen Schritte jedes einzelnen Probanden. Die rote Linie markiert den Median der Schrittzahl pro Tag. Tabelle 23 gibt die medianen Schrittzahlen pro Tag aus Abbildung 17 wieder. Die mediane tägliche

Schrittzahl fällt von 3304 am ersten vollen Tag nach der Infusion auf ein Minimum von 1495 am Tag 5, um dann wieder leicht anzusteigen.

Tabelle 23: Absolutwerte der Medianen Schrittzahl pro Tag

Tag	1	2	3	4	5	6
Mediane Schrittzahl	3304	3395	2270	2316	1495	2037

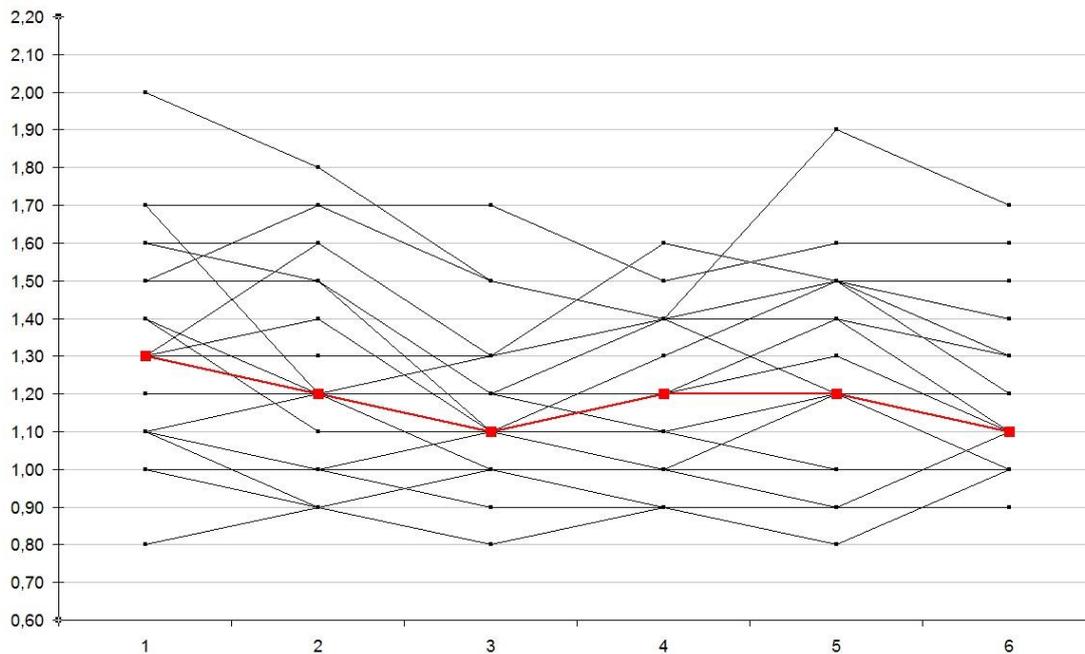


Abbildung 18: Durchschnittliche METs pro Tag (Rot der Median, x-Achse: Tage nach Chemotherapie)

Abbildung 18 zeigt die durchschnittlichen METs der Probanden und in rot den Median aller am jeweiligen Tag. Bei einer sehr geringen Schwankungsbreite fallen die METs bis Tag 3 ab und steigen dann nur kurzfristig für 2 Tage, bis sie das Minimum am Tag 6 wieder erreichen. (Tabelle 24)

Tabelle 24: Median der durchschnittlichen METs pro Tag

Tag	1	2	3	4	5	6
Mediane METs	1,30	1,20	1,10	1,20	1,20	1,10

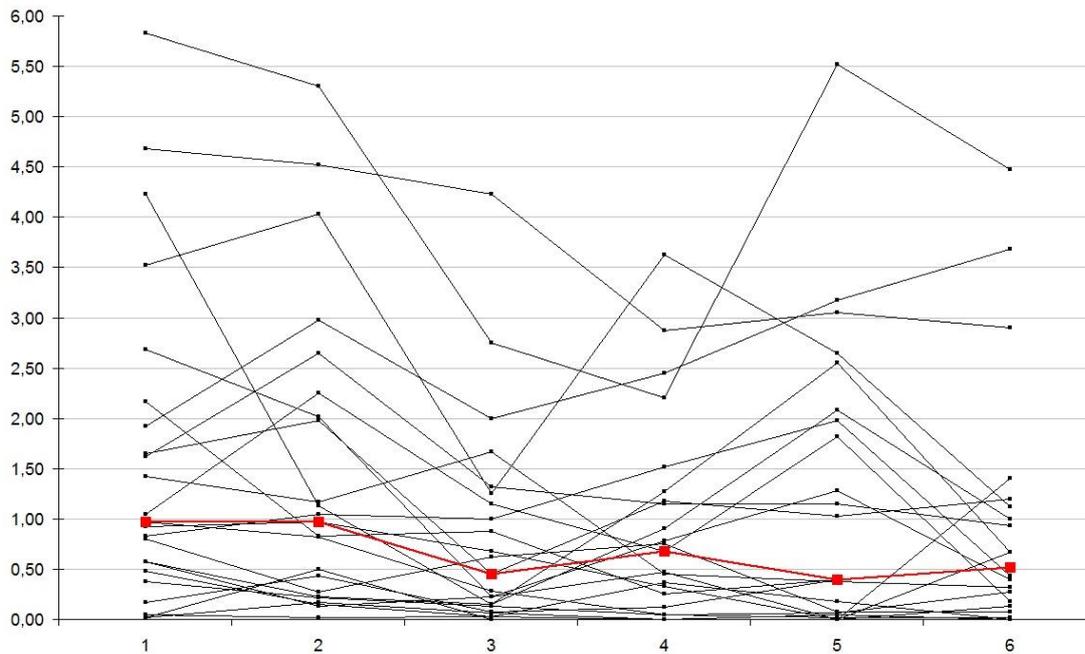


Abbildung 19: Aktive Zeit (Zeit mit mehr als 3 METs) und Tag (Rot der Median, x-Achse: Tage nach Chemotherapie)

Die aktive Zeit der Patienten (Abbildung 19) wies für die ersten zwei Tage nach der Therapie ein gleichbleibendes Niveau auf. Am Tag 3 fiel die aktive Zeit um 54% ab und erreichte nach einem Tag Besserung am Tag 5, das Wochenminimum von 41% des Ausgangswertes. (Tabelle 25)

Tabelle 25: Mediane Aktive Zeit in h pro Tag

Tag	1	2	3	4	5	6
Mediane Aktivitätszeit in h	0,97	0,97	0,45	0,68	0,40	0,52

## 6. Diskussion

Die aktuelle Arbeit untersuchte das Fatigueempfinden von Lungenkarzinompatienten vor und unter einer Chemotherapie. Hierzu bearbeiteten die Patienten Fragebögen. Parallel dazu wurden weitere Einflussgrößen untersucht, die möglicherweise von der CRF beeinflusst wurden oder diese beeinflussten. Aus den Daten konnte ein enger Zusammenhang eines depressiven Syndroms mit dem Fatigueempfinden geschlussfolgert werden. Daneben konnte kein statistischer Zusammenhang weiterer Parameter mit der CRF gefunden werden. Lediglich die Auswertung des 6-Minuten-Gehstests zeigte, dass Patienten mit einem hohen FACT-F-Wert nur eine kürzere

Strecke zurücklegen konnten. Wir konnten schlussfolgern, dass der multidimensionale Fragebogen MFI-20 keine klaren Vorteile gegenüber dem eindimensionalen Bogen FACT-F bietet, der jedoch den Vorteil einer kürzeren Bearbeitungszeit besitzt.

Das Tragen des metabolischen Armbands SenseWear<sup>®</sup> war für die Patienten nicht belastend und zeichnete die Messwerte zuverlässig auf. Eine statistische Korrelation der berichteten CRF mit Parametern der Aktivität war nicht möglich, was möglicherweise an der geringen Fallzahl und des teilweise weiten Bereichs der Aktivitätsparameter lag. Es konnte jedoch anhand der tageweisen Auswertung der Werte gezeigt werden, dass es nach Applikation der Chemotherapie tendenziell zu einer Abnahme der Aktivität kam.

## 6.1. Patientenkollektiv

Insgesamt ist die Stichprobe dieser Studie in Bezug auf die demographischen Daten vergleichbar mit anderen Studienpopulationen von Lungenkarzinompatienten. 63% der Teilnehmer waren Männer. Dies entspricht ungefähr der in der Literatur angegebenen Geschlechterverteilung.<sup>77</sup> Während aus der Zeit vor der Jahrtausendwende Verteilungen von männlich und weiblich von ca. 3:1 berichtet wurden<sup>78</sup>, zeigen aktuellere Studien eine Geschlechterverteilung für NSCLC-Patienten bei 44 bis 58% Männern.<sup>79-81</sup> Im Altersdurchschnitt waren die Männer zwei Jahre älter als die Frauen. Das Durchschnittsalter lag weit unter dem medianen Erkrankungsalter in Deutschland von 70 Jahren für Männer und 68 Jahren für Frauen.<sup>77</sup> Aktuelle Studien zeigen Altersdurchschnitte, die von 50 bis über 60 Jahre variieren.<sup>79-81</sup>

Der Anteil der Patienten mit einem Allgemeinzustand von ECOG 0 oder 1 entsprach mit 62% anderen Vergleichsstudien, während einige Studien selektionsbedingt mehr Patienten mit gutem Allgemeinzustand eingeschlossen haben. Shi et al. und Faehring et al. hatten in ihren größer angelegten Studien einen Anteil von 88% mit ECOG 0-1.<sup>79,82</sup> Dass der Anteil in der vorliegenden Arbeit trotz der Wahl rein ambulanter Patienten niedriger ist, hängt mit der Auswahl der Patienten zusammen. Während in dieser Studie die oben genannten Einschlusskriterien zum Tragen kamen, wurde in anderen Untersuchungen Patienten mit einer zurückliegenden schweren Komplikation ausgeschlossen<sup>79</sup>. In vergleichbaren Studien wurden Patienten nur eingeschlossen, wenn der ECOG-Wert bei 0-2 lag.<sup>83</sup> Auch die Wahl der ambulanten Zentren kann eine

Rolle spielen.<sup>82</sup> Diese Studie wurde an nur einem universitären Zentrum in einer Großstadt durchgeführt, so dass eine Selektion durch die begleitende medizinische Infrastruktur gegeben sein konnte.

Es fällt auf, dass 91,3% der Patienten Raucher waren oder noch immer sind. Die hohe Inzidenz von Lungenkrebs durch Tabakrauch von 85% kann durch diese Studie untermauert werden.<sup>78,82,84</sup>

Der ermittelte BMI zeigte, dass die Patienten einen guten Ernährungszustand zu Beginn der Therapie hatten. Der mediane BMI für Männer von 24,86 kg/m<sup>2</sup> und für Frauen von 22,09 kg/m<sup>2</sup> lag zu V0 unter dem deutschen Durchschnitt von 27,5 kg/m<sup>2</sup> (männlich) bzw. 26,2 kg/m<sup>2</sup> (weiblich) im Alter zwischen 55 und 65 Jahren.<sup>85</sup> Diese vorteilhafte Gewichtsverteilung kann durch das ambulante Setting der Studie begründet werden. Patienten mit einem höheren BMI haben zum einen ein besseres klinisches Ergebnis bei einer Therapie. Zum anderen kann ein tumorassoziierter Gewichtsverlust bei vorbestehendem Untergewicht unzureichend kompensiert werden und geht mit einer höheren Komplikations- und Hospitalisierungsrate einher.<sup>86</sup>

Ein Viertel der Studienteilnehmer hatte eine allgemeine Hochschulreife/Abitur. Eine Studie aus Bremen mit 327 Patienten hat eine vergleichbare Zahl von 23% mit Hochschulreife bei Krebserkrankten gefunden.<sup>87</sup> Dem statistischen Landesamt Berlin zufolge haben in Berlin 31% der Personen über 45 Jahre das Abitur. Die Mehrheit von fast zwei Dritteln des Patientenkollektivs war bereits berentet. Eine Aussage, ob das Bildungsniveau einen Einfluß auf die Entstehung von Fatigue hat, beispielsweise durch einen anderen Lebensstil, konnte diese Untersuchung nicht nachweisen. Zwar ist das Bildungsniveau geringer als der Berliner Durchschnitt, aber auch die Studie von Reif et al. hat ein ähnliches Niveau bei 29 verschiedenen Tumorentitäten ermittelt.<sup>87</sup>

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass diese Studie ein Patientenkollektiv umfasste, welches in Bezug auf die Risikofaktoren und den Erkrankungsgipfel annähernd dem Gesamtdurchschnitt aller an Lungenkrebs erkrankten Patienten entspricht.

## 6.2. Tumore in der Studie

Die Verteilung der histologischen Entitäten der Lungentumore wurde zu Beginn der Untersuchung mit 40% Adenokarzinomen, 25% Plattenepithelkarzinomen und 20% kleinzellige Karzinomen (SCLC) angegeben.<sup>88</sup> In den letzten Jahren kam es tendenziell zu einem Anstieg der Häufigkeit der Adenokarzinome und einer Abnahme der Plattenepithelkarzinome.<sup>78</sup> Die Tumore der eingeschlossenen Patienten zeigten eine Fortsetzung dieses Trends. Die prozentuale Verteilung der Tumorentitäten in dieser Studie ist dem Gesamtdurchschnitt ähnlich. Eine Fallzahl von 70 Patienten ist möglicherweise nicht umfangreich genug, um ein befriedigendes Abbild der histopathologischen Verteilung zu erreichen. Zum Anderen ist bei einer Untersuchung an nur einem ambulanten Zentrum und durch das universitäre Setting ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen. Aktuelle großangelegte Studien untersuchen meist die Wirkung eines Medikamentes oder einer Genmutation und schließen daher entweder SCLC oder NSCLC Tumore ein. Ein Vergleich zu anderen Studien mit gleichwertigem Rekrutierungsgebiet ist daher nur mit Einschränkung möglich.

Es fällt auf, dass 83% der Patienten eine Erkrankung des Stadiums IIIA oder höher hatten, und sich somit in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befand. Nur in 17% der Fälle wurde ein adjuvanter Behandlungsansatz verfolgt. Diese Verteilung ist bei einer Untersuchung, die in einer internistisch-pneumologischen Ambulanz mit Spezialisierung für Chemotherapien stattfindet, zu erwarten. Nach den gültigen Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) werden Patienten des Stadium I und II keiner primären oder neoadjuvanten Chemotherapie zugeführt.<sup>89,90</sup> Solche Verteilungen hin zu höheren Stadien sind beim Lungenkarzinom nicht ungewöhnlich, da die wenigen und unspezifischen Symptome im Frühstadium der Erkrankung und das Fehlen eines geeigneten Screenings eine frühzeitige Diagnose erschweren.<sup>91</sup> Das Bewusstsein des Patienten, nur eine minimale oder keine Chance auf Heilung zu haben, ist nach dem Fatigue-Modell von Piper et al. den psychologischen Faktoren zuzurechnen. Eine Fatigueentwicklung wird so begünstigt.

In dieser Studie wurden zwei Drittel der Patienten mit einer platinhaltigen Kombinationstherapie behandelt. Gemäß den Richtlinien der DGP von 2010 sowie internationaler Leitlinien ist dies bei Patienten unter 70 Jahren und mit ECOG 0-1 die

Therapie der Wahl.<sup>90</sup> Wie bereits beschrieben, waren zwei Drittel der Studienteilnehmer mit einem ECOG-Wert von 0-1 bewertet. Die restlichen Patienten wurden, wieder gemäß den Leitlinien, mit einer platinfreien Monotherapie behandelt. Die Deeskalation auf eine Monotherapie erfolgte hauptsächlich aus Gründen der Verträglichkeit zu einer Minimierung der Nebenwirkungen, einschließlich der Fatigue, für den Patienten. Aufgrund der geringen Fallzahl eines jeden Therapieregimes wurde kein Vergleich der einzelnen Therapien hinsichtlich der Fatigue angestrebt.

### **6.3. Visitertermine und Compliance**

In dieser Studie waren bis V2 lediglich 41% der Patienten aus dem Untersuchungsprotokoll ausgeschieden. Anderen Studien mit vergleichbarem Beobachtungszeitraum hatten eine Ausscheidungsquote von 59%<sup>92</sup> oder 71%.<sup>93</sup> Diese verhältnismäßig geringe Ausscheidungsquote ist mit dem kurzen Beobachtungszeitraum und dem rein ambulanten Setting zu begründen. Daneben spricht sie auch für eine stabile und kompetente Betreuung der Studienteilnehmer. Die gute Compliance, vor allem bei der Benutzung des SenseWear<sup>®</sup>, lässt sich durch den geringen Aufwand für die Patienten erklären.

### **6.4. Fatigue-Fragebögen**

In dieser Arbeit wurden zwei bereits erfolgreich validierte Fragebögen zur Erhebung eines Fatigue-Scores angewandt.<sup>58,65</sup> Der FACT-F und der MFI-20 sind in kurzer Zeit von den Patienten bearbeitet worden. Die Patienten haben selbstständig und zuverlässig die Fragen bearbeitet. Es gab nur in Einzelfällen Rückfragen zu den Fragebögen.

In den Berechnungen wurden die FACT-F-Werte eines Patienten verwendet. Es wurde evaluiert, ob der mehrdimensionaler MFI-20 einen Vorteil gegenüber dem unidimensionalen FACT-F hat. Betrachtet man die gesamte Studienpopulation bei V0, so konnte eine hohe Korrelation zwischen dem FACT-F und dem MFI-20 bewiesen werden. Alle Unterdimensionen des MFI-20 haben eine ähnliche Korrelation zu FACT-F wie der MFI-20-Gesamtwert. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren. Minton und Stone stellen den Vorzug eines multidimensionalen Fragebogens in Frage, da diese meist nicht ausreichend validiert sind und ein unidimensionaler, wie der FACT-

F, speziell für die CRF konzipiert wurden.<sup>58</sup> Sie gehen davon aus, dass eine Aufspaltung in verschiedene Dimensionen zu viele Fragen und damit zu viel Aufwand für den Patienten bedeutet. Eine therapeutische Konsequenz hätte eine Aufteilung der Dimensionen bei dem derzeitigen Kenntnisstand über die Fatigue ohnehin nicht. Lai et al. stellen sogar das gesamte Konzept der multidimensionalen Fatigue in Frage. Sie beschreiben, genau wie in dieser Studie gefunden, einen nicht zu trennenden Zusammenhang zwischen allen gängigen Fatiguedimensionen und der Eindimensionalität. Sie postulieren, dass die CRF ein rein unidimensionales Geschehen ist und es keiner multidimensionalen Fragebögen bedarf.<sup>94</sup> Durch die Verwendung eines definierten Fatigue-Wertes, erhoben mit dem FACT-F statt vieler verschiedener Dimensionen, konnten die Berechnungen vereinfacht und vergleichbarer gemacht werden.

### **6.5. Veränderung von FACT-F im Verlauf**

Patienten in Erstlinientherapie starteten mit einem deutlich höheren FACT-F Wert als die Patienten in einer weiterführenden Therapie. Beide Studienpopulationen erreichten nach einer Woche beinahe denselben medianen Tiefpunkt im FACT-F. Im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums konnte eine tendenzielle Normalisierung an den Ausgangswert von V0 beobachtet werden. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Chemotherapie einen großen Einfluss auf die Ausprägung einer Fatigue hat. Dies konnte auch von Yennurajalingam et al. und Menshadi et al. gezeigt werden. In diesen Studien zeigte sich ebenfalls eine primäre Zunahme der Fatiguesymptomatik innerhalb der ersten Woche und eine Normalisierung hin zu den Ausgangswerten innerhalb eines Monats.<sup>95–97</sup>

Die Normalisierung des FACT-F-Wertes kann bedeuten, dass die Verabreichung des Zyklustherapeutikums nur einen kurzfristigen, und keinen mittelfristigen Effekt auf die CRF hat. Eine Aussage über den langfristigen Effekt kann nicht getroffen werden, da die Patienten nicht zwischen den Therapielinien begleitet wurden. Gegeben der Tatsache, dass Patienten in Erstlinientherapie zu V0 einen besseren FACT-F-Wert als solche in weiterführenden Linien hatten, lässt vermuten, dass es langfristig zwischen den Therapielinien zu einer Verstärkung der CRF kommen muss. Ein solch detaillierter Verlauf müsste durch eine engmaschige Studienbegleitung des Patienten von der Diagnose bis zum Tode untersucht werden.

Einflussfaktoren für diese Fatigue-Zunahme können zum Beispiel der Allgemeinzustand oder die Tumorausbreitung sein. Patienten in einer weiterführenden Therapielinie haben, im Gegensatz zu Erstlinienpatienten, möglicherweise eine andere Erwartungshaltung an ihre Erkrankung und die Therapie. Sie sind eventuell schon körperlich oder sogar kognitiv durch eine weiter fortgeschrittene maligne Tumorerkrankung beeinträchtigt. Sie haben ein höheres Grundniveau der Fatigue im Alltag. Ebenfalls kann der Patient die individuellen Nebenwirkungen der Therapie bereits abschätzen und dies lässt ihn in der Regel weniger hoffnungsvoll in die Zukunft blicken, was sich wiederum auf seine Stimmung und somit auch auf die Fatigue auswirkt.<sup>7</sup>

## 6.6. Fatigue assoziierte Parameter

Bezüglich prädiktiver Faktoren für die CRF konnten in dieser Studie keine signifikanten Hinweise in den demographischen Eigenschaften der Patienten gefunden werden.

### 6.6.1 Laborwerte und Fatigue

Keiner der erhobenen Laborwerte konnte einen signifikanten Zusammenhang zur Fatigue herstellen. Trotz allem fällt der Unterschied der FACT-F-Werte (29 Pkt. gegen 38,5 Pkt.) der im Hb-Median geteilten Gruppen auf ( $p=0,059$ ). Patienten mit einem höheren Hb-Wert zeigen demnach tendenziell einen besseren FACT-F-Punktwert. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass ein höherer Hb-Wert die Fatigue zu Beginn der Chemotherapien positiv beeinflusst hat. Andere Placebo-kontrollierte Interventionsstudien haben ermittelt, dass ein höherer Hb-Wert die Ausprägung einer Fatigue abschwächt, jedoch allein kein prädiktiver Marker für sie ist.<sup>3,37,39,98,99</sup> Diese Studie kann mit ihrer Signifikanztendenz auf ein ähnliches Ergebnis lediglich hinweisen. Zum anderen wurden andere Einflussfaktoren auf den Hb-Wert in dieser Studie nicht tiefgreifender untersucht. Dazu gehören zum Beispiel ein möglicher vorbestehender Eisenmangel, ein kürzlich zurückliegender Infekt oder ein größerer operativer Eingriff. Ebenso wenig wurde der Hb-Wert geschlechtergetrennt betrachtet.

Auf die Frage, ob der CRP-Wert des Patienten auf eine Fatigue hinweist, konnte keine hinreichende Antwort gefunden werden. So konnten auch Studien wie beispielsweise von Bower et al. eine CRP-Wert-Erhöhung nur mit einer Signifikanztendenz in Zusammenhang mit der Stärke einer Fatigue bringen.<sup>45</sup> Es wird jedoch ein klarer

Zusammenhang hergestellt zwischen erhöhtem zirkulierendem CRP und der Dauer, die ein Patient subjektiv CRF verspürt. In der vorliegenden Studie konnte in den Ergebnissen ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen CRP-Wert und Fatigue-Stärke gefunden werden. Die Dauer der CRF wurde nicht erfasst. Eine Einschätzung der Verwendbarkeit des CRP-Wertes kann daher nicht erfolgen.

#### 6.6.2. Depression und Fatigue

Der Verdacht einer Depression wurde bei der Studienpopulation durch den HADS-D Fragebogen untersucht. Hierfür wird zum einen der lineare Verlauf des Punktwertes untersucht, als auch der die Verteilung der Patienten anhand des Schwellenwertes von 8 Punkten. Linear lag der mediane Punktwert für alle Probanden bei 6 Punkten und der Anteil der Patienten über dem Schwellenwert bei einem Drittel der Erstlinienpopulation.

Für den linearen HADS-D-Wert konnte eine hochsignifikante Korrelation gegenüber dem FACT-F gezeigt werden. In diesem Ergebnis spiegelt sich der vielfach diskutierte Zusammenhang zwischen Depression und Fatigue wider.<sup>10,37,100</sup> Einige Patienten haben in der Regel bereits vor Therapiebeginn eine Vergesellschaftung von Fatigue und Depression. Ob diese allein als tumorbedingt bezeichnet werden kann, ist fraglich, da die Depression ein umfangreiches Entstehungsprofil hat. Auch kann nicht validiert werden, welche der beiden Erkrankungen als ursächlich für die jeweils andere bezeichnet werden kann.

Eine Aufschlüsselung nach HADS-D Schwellenwert, ab dem per definitionem von einer Depression ausgegangen werden soll, gegen den FACT-F konnte lediglich eine Signifikanztendenz festgestellt werden. Die Frage, warum linear eine hohe Signifikanz und Korrelation zustande kommt und gruppengetrennt nicht, lässt sich durch das Fragensignifikanz klären. FACT-F und HADS-D haben aufgrund einer ähnlichen Symptomatik von Fatigue und Depression auch ähnliche Fragestellungen an den Probanden. Setzt man für beide Fragebögen nun einen linearen Verlauf des Punktwertes in Bezug auf die Erkrankung voraus, so wird deutlich, weshalb die Werte eine signifikante Korrelation aufweisen. Der HADS-D ist aber nicht primär als linearer Wert konzipiert. Er hat einen Schwellenwert, ab welchem von einer Depression auszugehen ist. Gruppengeteilt gegen den FACT-F gerechnet, wird nicht die Frage gestellt, ob Patienten mit mehr depressiver Symptomatik auch mehr Fatigue haben,

sondern, ob Patienten mit manifester Depression auch stärker von Fatigue betroffen sind als solche, die keine Depression haben. Und hier legt die geringe Korrelation bei nicht ausreichender Signifikanz nahe, dass eine Depression nicht unweigerlich mit einer Fatigue einher geht.

Eine solche Unabhängigkeit wird ebenfalls in einer Phase III Studie von Jean-Pierre et al. diskutiert. Bei 631 Krebspatienten in Erstlinientherapie, die mit Modafinil oder Placebo behandelt wurden, konnte kein therapeutischer Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression gezeigt werden.<sup>101</sup> Patienten die eine Verbesserung ihrer schweren Fatigue durch Modafinil verzeichneten, hatten parallel keine Besserung ihrer depressiven Symptomatik. In diesem Kontext konnten auch Morrow et al. keinen gemeinsamen neuronalen Signalweg von Fatigue und Depression entdecken.<sup>102</sup>

Diese beiden Ergebnisse, lineare Abhängigkeiten gegen gruppengetrennte Unabhängigkeit, stehen sich nun scheinbar gegenüber. Insgesamt ist aber der linearen Abhängigkeit mehr Relevanz zuzuschreiben. Diese Einschätzung beruht zum einen auf den zahlreichen Ergebnissen anderer Studienleiter, zum anderen auf der Tatsache, dass die HADS-D als alleiniges Diagnostikum für eine manifeste Depression zu ungenau ist. Eine Unabhängigkeit allein an den sieben Fragen des HADS-D-Fragenbogens festzumachen, ist in Anbetracht der Tatsache, dass der Fragebogen nur einen Verdacht auf eine Depression äußert, unverhältnismäßig. Die Depression als prädiktiven Marker für eine Fatigue zu nutzen, lässt sich aus den hier vorliegenden Daten nicht ableiten. Ebenso wenig kann diese Arbeit die Frage der Abhängigkeit der Fatigue von der Depression eindeutig beantworten. Die Signifikanz konnte nur einen Zusammenhang von Fatigue und Depression zu V0 aller Patienten zeigen, den ebenfalls wichtigen Zusammenhang für die Untergruppen oder den Therapieverlauf jedoch nicht.

Dennoch lässt sich hier schlussfolgern, dass die Ergebnisse von Nieboer et al. unterstrichen werden können, die das fehlende psychische Wohlbefinden als Risikofaktor für eine Fatigue beschreiben.<sup>33</sup> Weitere Forschung wird nötig sein, um eine abschließende Aussage treffen zu können. Aus ärztlicher Sicht ist dabei relevant, dass bei einem Krebs-Patienten mit bekannter Depression oder Fatigue mit dem Auftreten der jeweils anderen Erkrankung zu rechnen ist.<sup>10</sup> Dies sollte daher auch bei der spezifischen Diagnostik und Therapie berücksichtigt werden.

Die HADS wurde ebenfalls für die Subskala Angst ausgewertet. In dieser Studie konnten 13,3% nach HADS-A bei einem Median von 7 Punkten als Angstpatienten identifiziert werden. In einer multizentrischen Studie von Reif et al. lag der Median des HADS-A zweieinhalb Punkte höher bei 9,5 Punkten.<sup>87</sup> Reif et al. haben in ihrer Interventionsstudie auch einen Verlauf der Angst aufzeigen können. So fiel der mediane Punktwert des HADS-A über den Untersuchungszeitraum von 6 Monaten bei einer Interventionsgruppe deutlich ab, während die Kontrollgruppe einen leichten Anstieg des Punktwertes erfuhr. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, in der die als ängstlich identifizierten Patienten im Verlauf von V0 zu V2 zunahmen. Dieser Verlauf wird von Reif nicht diskutiert. Auch hat Reif einen längeren Zeitraum untersucht und hat sich auf Krebsüberlebende und nicht auf Patienten in aktueller Behandlung konzentriert. Dennoch konnten beide Studien eine Zunahme der Angst aufzeigen. Es scheint, dass Patienten ohne spezifische Unterstützung einen Anstieg der Besorgnis erleiden. Dies sollte, ähnlich wie bei der Depression, dem behandelnden Ärzten bewusst sein, um eine lebensqualitätsmindernde Symptomzunahme frühzeitig zu detektieren und mit geeigneten Mitteln, wie den edukativen Maßnahmen von Reif et al. entgegen zu wirken. Es bietet sich kein Grund zur Annahme, dass die Angst gemessen am HADS-A als prädiktiver Marker einen Vorteil gegenüber der direkten Fatigue Messung mit einem speziellen Fragebogen hat.

### 6.6.3. Körperkomposition und Fatigue

Der Ernährungszustand der Patienten wurde anhand des BMI und des MNA Teil 1 gemessen. Es konnte kein signifikanter Vorteil eines besseren Ernährungszustandes für das Auftreten einer Fatigue gefunden werden. Eine, wenn auch schwache Korrelation wie bei Gupta et al. und Arrieta et al. konnte hiermit nicht bestätigt werden.<sup>51,52</sup> Dass eine solche Korrelation nicht gefunden werden konnte hängt vermutlich mit der Erhebung der Werte zusammen. Der BMI wurde aus der erhobenen Körpergröße und einer aktuellen Messung in Straßenkleidung berechnet. Dies sind zwei Einflussfaktoren, die eine Ungenauigkeit herbeiführen können. Bei dem MNA Teil 1 handelt es sich um ein Assessment, welches nur sehr grob die Ernährungssituation der Probanden erfasst. Das Assessment wurde zwar nach dem gültigen Verfahren durchgeführt, jedoch ergaben sich nur für den Teil 1 Daten für alle Patienten. Dieser hat nur eine geringe Punktwertvarianz, wodurch die Signifikanzberechnung ebenfalls beeinflusst wird. Dies bedeutet jedoch nicht, dass der Ernährungszustand keinen Einfluss auf die Fatigue hat,

was in zahlreichen anderen Studien belegt wurde. Es bedeutet für diese Studie nur, dass der Ernährungszustand nicht als ein prädiktiver Marker für die Fatigue identifiziert werden konnte.

Die Bioimpedanzanalyse konnte keinen direkten Zusammenhang zwischen der Fatigue und den einzelnen erhobenen Werten finden. Nur der Messwert des interzellulären Wassergehaltes (ICW) der Patienten erreichte eine Signifikanz mit niedriger Korrelation. Aktuelle Studien haben sich bisher nicht mit dem Zusammenhang von Fatigue und BIA-Werten beschäftigt und wurden lediglich als Diagnostikum für ein Lymphödem nach Lymphadenektomie eingesetzt.<sup>103,104</sup>

Die Handkraftmessung ergab keine signifikante Korrelation zur Fatigue. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von van Weert et al., die ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Handkraft und Fatigue zeigen konnten.<sup>59</sup> Auch konnten sie, genau wie diese Studie, keinen Indikator dafür finden, dass eine Handkraftmessung alleinstehend als prädiktiver Faktor für die Fatigue angesehen werden kann.

Der einzige Wert der Lungenfunktionsprüfung, der annähernd Signifikanz erreichte, war die FEV1% ( $p=0,056$ ). Hier zeigte sich mit  $p=0,224$  eine nur schwache Korrelation zwischen FEV1% und der Fatigue. Mit einer durchschnittlichen FEV1% von 77% haben die Probanden nur einen geringen pathologischen Leistungsverlust in der Einsekundenkapazität zu verzeichnen.<sup>105</sup> Die Vergesellschaftung von Rauchen, COPD und dem Lungenkarzinom<sup>106</sup> lässt es nicht zu, die Hauptursache einer FEV1-Minderung zu identifizieren. In dieser Studie zeigte das Tumorstadium keinen signifikanten Zusammenhang mit der Fatigue. Eine Differenzierung der Tumorstadien in Bezug auf die Fatigue wurde in anderen Studien noch nicht untersucht. Auch wenn es zunächst keinen Einfluss des Stadiums auf die Fatigue zu geben scheint, so könnte dies in weiterführenden Studien untersucht werden. Hierdurch könnte festgestellt werden, ob ein höheres Tumorstadium mit einer ausgeprägteren Fatigue einhergeht, oder ob die CRF eine vom Stadium unabhängige progressive Begleiterkrankung ist.

## **6.7. Sechs-Minuten Gehstest**

Der 6-Minuten-Gehtest kann als objektiver Messwert für die akute Fatigue genutzt werden. Die Gehstrecke, die ein Patient vor Beginn seiner Erstlinientherapie absolvierte, korreliert mit  $p=0,478$  zu seiner aktuellen Fatigue. Auch die gesamte Studienpopulation

zeigt diesen mäßigen Zusammenhang zwischen Gehstrecke und empfundener Fatigue ( $\rho=0,471$ ).

Bezieht man die an V0 zurückgelegte Strecke auf die Veränderung im FACT-F-Wert zwischen V0 und V1, so zeigt sich eine negative Abhängigkeit. Die Negativität der Korrelation erklärt sich aus dem Quotienten der Gehstrecke und der negativen FACT-F-Differenz bei CRF Verschlechterung.

Patienten, die zu Beginn eine größere Gehstrecke absolviert haben, entwickelten im Verlauf relativ eine stärkere Fatigue. Für die erste Woche (V0 bis V1) zeigte sich eine mäßige Korrelation mit  $\rho=-0,384$  und für den kompletten Untersuchungszeitraum von V0 bis V2 deutliche  $\rho=-0,549$ . Ähnliche Distanzen der Gehstrecke und vergleichbar hohe Korrelationen zur Fatigue lassen sich bei Coleman et al. finden.<sup>62</sup>

Wichtig ist der Bezug zum jeweiligen V0-Ausgangswert der Fatigue. Jene Patienten, die anfangs weiter gelaufen sind, wiesen ebenfalls einen höheren FACT-F-Wert auf. Wie anfangs erwähnt, ist die Ausprägung der CRF aber nicht abhängig vom Ausgangswert, sondern alle Probanden nähern sich einem medianen Tiefpunkt des FACT-F an. Primär aktivere Patienten mit einem durchschnittlich höheren FACT-F-Wert erfahren demnach initial einen stärkeren Abfall.

Unter welchen Umständen ein 6-Minuten-Gehtest zusätzliche Hinweise bei der Feststellung einer CRF liefern kann, bleibt zunächst offen. Der Sechs-Minuten-Gehtest kann nur mit engen Einschlusskriterien ausgeführt werden, die nicht jeder fragliche CRF-Patient erfüllen kann und der Zeit- und Personalaufwand ist bedeutend höher. Auch ist die Gehstrecke von vielen weiteren patienteneigenen Faktoren abhängig. Dennoch bietet sie Vorteile, die ein Fragebogen nicht hat. Der 6MW ist objektiver und kann den aktuellen körperlichen Zustand des Patienten im Gesamtüberblick sehr gut abbilden. Wie bereits bei Coleman et al. konnte gezeigt werden, dass eine Fatigue an der Gehstrecke abgelesen werden kann.<sup>62</sup> Sie bietet daher parallel zum FACT-F ggf. einen gut objektivierbaren Verlaufsparemeter.

## **6.8. SenseWear<sup>®</sup> Armband**

Im Verlauf dieser Studie zeigte sich eine gute Praktikabilität des SenseWear<sup>®</sup> Armbandes für die Patienten. Es gab keinen Patienten, der mit der Bedienung

Schwierigkeiten hatte und es wurde selten von armbandassoziierten Problemen berichtet. Trageprobleme waren meist ein zu eng anliegendes Armband, das Druckstellen hinterließ oder ein Stören des Armbandes bei der vom Patienten favorisierten Schlafposition.

Neun von zehn Patienten trugen das Armband im Verlauf der Testwoche über 80% der Tages- und Nachtzeit. Diese wiederum erreichten eine durchschnittliche Tragezeit von hervorragenden 99%. Hier zeigt sich die hohe Compliance der Patienten zu diesem Gerät, die von verschiedenen Faktoren begünstigt wird. Zum einen ist die Handhabung sehr einfach und für den Benutzer entsteht nur ein sehr geringer Zeitaufwand. Zum anderen waren die Patienten neugierig auf die individuell ermittelten Daten.

In der Literatur werden die Schritte pro Tag in fünf verschiedene Aktivitätsniveaus eingeteilt (Tabelle 26)<sup>107</sup>

Tabelle 26: Aktivitätsniveau gemessen an der Schrittzahl am Tag

<i>Aktivitätsniveau</i>	<i>Schritte pro Tag</i>
<i>Inaktiver Lebensstil</i>	< 5000
<i>Weniger aktiver Lebensstil</i>	5000 - 7499
<i>Gering aktiver Lebensstil</i>	7500 - 9999
<i>Aktiver Lebensstil</i>	10000 - 12499
<i>Sehr aktiver Lebensstil</i>	> 12500

Die zurückgelegten Schritte der Patienten geben Auskunft über mehrere Aspekte. Es fällt auf, wie wenige Schritte die Probanden gelaufen sind. Die Studienpopulation hat mit einem Median von 2968,5 Schritten/d einen im inaktiven Bereich liegenden Lebensstil. Auch die Mediane pro Tag lagen mit 1500 - 3400 Schritten niemals über der Grenze von 5000 Schritten/d. Nur sechs der Probanden haben zu mindestens einem Zeitpunkt die Schwelle für einen „Gering aktiven Lebensstil“ überschritten. Der hier gemessene Wert ist damit deutlich niedriger als bei Mustian et al., der in einer ähnlichen Studie die Schrittzahlen während einer Bestrahlungstherapie gemessen hat. Er ermittelte einen Median von ca. 5000 Schritten/d für eine Kontrollgruppe.<sup>108</sup> Mayo et al. hingegen haben bei CRF-Patienten während einer Rehabilitation eine mediane Schrittzahl von 2885 pro Tag ermittelt.<sup>109</sup> Verglichen mit Mayo et al. scheint die in dieser

Studie gemessene Schrittzahl ein relativ hoher Wert für die CRF zu sein, wenn auch keine signifikante Korrelation von Schrittzahl und CRF belegt werden konnte. Der Beobachtungszeitraum von einer Woche und in Anbetracht der Langzeitergebnisse von Mustian et al. und Mayo et al. lässt sich vermuten, dass Patienten während der ersten Woche einer Chemotherapie eine unterdurchschnittliche Aktivität aufweisen. Ob diese Aktivitätsminderung ausschließlich durch die antineoplastische Therapie ausgelöst wurde, oder ob weitere Faktoren, wie die Änderung der Gewohnheiten, eine Rolle spielen, konnte diese Studie nicht untersuchen. Weitere klinische Studien sind vonnöten, um den kurzfristigen Effekt von Chemotherapien auf die CRF detailliert zu untersuchen.

Zudem fällt auf, dass die Schrittzahl im Verlauf der Woche kontinuierlich abnimmt und erst am sechsten Tag einen leichten Anstieg verzeichnet (Abbildung 17). Ob Tag 5 tatsächlich der Tiefpunkt der Aktivität ist, lässt sich in diesem begrenzten Zeitintervall nicht belegen. Menshadi et al. haben den therapieassoziierten progredienten Fatigue-Verlauf bis Tag 10 einer Chemotherapie beschrieben, mit einer anschließenden Erholung der Patienten bis Tag 21.<sup>96</sup> Mustian et al. haben gezeigt, dass ohne spezielle Intervention die Schrittzahl nach einer antineoplastischen Therapie niedriger ist als vorher und sich mittelfristig wieder dem Anfangsniveau annähert.<sup>108</sup> Deren Ergebnisse ähneln denen der hier vorliegenden Studie. Wenngleich jede Untersuchung einen eigenen Ansatz zur Fatigue-Messung und verschiedene Zeitintervalle hatte, so zeigt sich doch, dass die CRF einen progredienten Verlauf über die ersten ein bis zwei Wochen einer antineoplastischen Therapie zu haben scheint.

Ein längerfristiger Beobachtungszeitraum mit engmaschiger Erhebung der Schrittzahl würde es möglich machen, den genauen Verlauf einer therapieassoziierten CRF darzustellen und die Art und Dauer der Chemotherapie mit dem Aktivitätsminimum zu korrelieren. Hierdurch könnte dem Behandlungsteam die Möglichkeit gegeben werden, zeitgenau zu intervenieren.

Das MET und die gemessene aktive Zeit stellen weitere Aktivitätsparameter da. Das durchschnittliche MET zeigt wie bei der Schrittzahl einen Rückgang am dritten Tag. Auch die aktive Zeit nimmt ab und weist somit auf eine Minderaktivität hin. Es zeigte sich eine Aktivitätsminderung ab Tag 3 nach der Infusion. Jedoch konnte für keinen der Parameter ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Möchte man die Aktivität in zukünftigen Studien genauer überwachen, so stellt sich die Frage nach dem geeigneten Parameter. Die mediane Schrittzahl fällt über die Tage um über 50% ab, wohin gegen die durchschnittlichen Tages-MET nur um 15% abfallen. Da sich die Probanden sowohl bezüglich der Schrittzahl, als auch des MET-Verbrauchs auf einem unterdurchschnittlich niedrigen Niveau bewegen, sollte der Schrittzahlreduktion um 50% die größte Aufmerksamkeit beigemessen werden. Die mediane aktive Zeit pro Tag fällt ebenfalls um 50% ab und folgt damit dem Ergebnis der Schrittzahlmessung. Der Rückgang des durchschnittlichen MET pro Tag ist kritisch zu betrachten, da die Patienten per se einen sehr niedrigen Tagesverbrauch haben. Da metabolische Äquivalente immer in der Multiplikation zu 1,0 MET gerechnet werden, ist ein Rückgang von 1,3 auf 1,1 MET ein relativer Verlust von 66% zum Ruheverbrauch von 1,0. Absolut betrachtet ist die Aktivitätsminderung jedoch gering. Der absolute Nullpunkt von 0,0 MET würde den Tod eines Patienten beschreiben und wurde im Beobachtungszeitraum mit dem SenseWear<sup>®</sup> nicht beschrieben. Die Schrittzahlmessung hingegen hat mit 0 Schritten am Tag einen erreichbaren absoluten Nullpunkt, den ein unter schwerster Fatigue leidender, aber noch lebender Patient theoretisch erreichen kann. Es liegt also nahe, dass die Schrittzahl dem MET als Verlaufsparemeter für die Fatigue überlegen ist.

Möchte man das SenseWear<sup>®</sup> Armband nun als objektives Messinstrument für eine Fatigue nutzen, so hat ausschließlich die Schrittzahlmessung eine ausreichende Amplitude, um eine verlässliche Objektivierbarkeit zu gewährleisten. Auch andere Studien nutzen primär die Schrittzahl als Bezugspunkt, nicht zuletzt aufgrund der Praktikabilität eines Schrittzählers.<sup>108,110–113</sup> Da die sportliche Anstrengung des Patienten während einer Chemotherapie nicht von Interesse ist, wäre ein kleineres, handlicheres, weniger störendes Messinstrument, wie ein kleiner gut funktionierender Schrittzähler, ausreichend.

Die körperliche Aktivität, ob nun Schrittzahl oder korrespondierende Gehstrecke, scheint ein gutes Instrument zu sein, um bei mobilen Patienten die CRF engmaschiger und objektiver zu messen als ein Fragebogen, der schwerer eine tagesgenaue Auskunft geben kann.

## 6.9. Einschränkungen

Für diese Arbeit gelten einige Einschränkungen. Dass die Studie nur an einem Zentrum durchgeführt wurde, führt zwangsläufig zu einem Selektionsbias. Auch immobile Patienten und solche, die ihre Chemotherapie unter stationären Bedingungen erhalten, leiden unter einer CRF, wurden jedoch in der hier vorliegenden Studie nicht erfasst. Mit einer Fallzahl von 70 Patienten kann diese ausgesprochen heterogene Patientengruppe nur unzureichend abgebildet werden. Bei Einschluß von mehr Patienten wären eventuell auch statistisch signifikante Zusammenhänge einiger Parameter nachzuweisen gewesen.

Die histopathologische Entität der Tumore wurde erfasst, ebenso das Stadium der Erkrankung sowie die verwendete Chemotherapie(kombination). Durch die Erfassung der demographischen Daten wurden die individuellen Daten komplettiert und eine Vergleichbarkeit mit der Gesamtpopulation darstellbar. Es wurde nicht untersucht, ob verschiedene Tumorentitäten unterschiedliche Auswirkungen auf die Fatigue oder ihren Verlauf haben.

Auch wurde nicht zwischen den verschiedenen Chemotherapielinien differenziert. Diese sind abhängig von der Tumorentität, aber auch von dem Zustand des Patienten. Der V0-Zustand des Patienten wurde zwar erfasst und ausgewertet, nicht jedoch die Folgen einer eventuellen Dosisreduktion oder der Unterschied von Mono- zu Kombinationstherapie. Für beide, Tumorentität und Chemotherapieprotokoll, gilt, dass eine Aufschlüsselung in die Untergruppen die Probandenzahl pro Gruppe soweit reduziert hätte, dass eine repräsentative statistische Aufarbeitung nicht hätte durchgeführt werden können.

Die Messwerte an V0 sind nur ein momentanes Abbild eines Patienten an diesem Tage. Die körperliche und seelische Situation ist jedoch abhängig von der Tagesform. Ein Basisdurchschnitt wurde vor Therapiebeginn nicht ermittelt.

Die Messung des Gewichtes ergab nur eine sehr geringe Abweichung im Verlauf und ist durch einen Messfehler behaftet. Wie beschrieben wurden die Patienten mit normaler Innenraumbekleidung auf die Waage gestellt. Das Eigengewicht der Kleidung wurde pauschal je nach Kleidungstyp vom Messergebnis abgezogen. Auch wurde nicht das morgendliche Nüchterngewicht gemessen. Die Menge der zum Frühstück

aufgenommen Nahrung und die Füllmenge des Darms und der Blase wurden nicht erfasst. Damit unterliegt das gemessene Gewicht der Tagesschwankung. Die geringen Veränderungen sind daher dem Messfehler zuzurechnen. Als mögliche, wenn auch aufwendige Alternative haben Naumann et al. zusätzlich die Messung des subkutanen Fettgewebes mittels CT verwendet, um einen objektiven Wert zu erhalten.<sup>86</sup> Die vorliegende Studie hat versucht, durch die Messung der Bioimpedanz eine alternative Größe für die Ernährungssituation eines Patienten zu nutzen.

## **6.10. Zusammenfassung**

Es wurde kein Vorteil des mehrdimensionalen MFI-20 gegenüber dem FACT-F gesehen. Ein epidemiologischer prädiktiver Faktor für eine CRF konnte nicht bewiesen werden. Die Intensität der Symptomatik zu Beginn der Chemotherapie, gemessen mit dem FACT-F und der Schrittzahl, scheint keinen Einfluss auf die Ausprägung der Fatigue während der ersten Woche einer Therapie zu haben. Die Depression konnte als Begleiterscheinung der CRF identifiziert werden. Eine direkte Korrelation des Verlaufs einer Depression mit dem der CRF über den gesamten Zeitraum konnte hingegen nicht bewiesen werden. Die 6-Minuten-Gehstrecke kann mit Hilfe der Veränderung zu einem Ausgangswert die momentane CRF wiedergeben. Das SenseWear<sup>®</sup> Armband zeigte sich sehr praktikabel in der Anwendung, konnte aber keine signifikante Korrelation mit der CRF zeigen. Die körperliche Aktivität scheint die CRF tagesgenau und so auch engmaschiger als ein Fragebogen, wiedergeben zu können.

## **6.11. Ausblick**

Zukünftige Studien auf dem Gebiet der CRF mit größeren Fallzahlen können epidemiologische Daten mit einfachen Mitteln erheben und auswerten. Hier ergeben sich ggf. neue Einsichten in die Pathogenese der Störung. Beim Einsatz eines Lebensstil-Monitors hat sich in den letzten Jahren ein komplett neues Feld aufgetan. Die sogenannten "Smart Watches" oder "Wearables" verschiedener Hersteller könnten geeignet sein, um großflächig nicht nur Aktivitätsprofile von Erkrankten, sondern auch von einer deutlich größeren, gesunden Referenzgruppe zu erheben. Sollten die Smart Watches messtechnisch genau genug sein und eine ausreichende Verbreitung in der Bevölkerung finden, könnten sie, unter Voraussetzung der Einhaltung der Privatsphäre und des Datenschutzes, ohne Nachteil für den Benutzer große epidemiologische

Datensätze liefern. So könnte die Frage sowohl nach dem kurzfristigen als auch dem langfristigen Effekt auf die CRF durch Chemotherapie untersucht werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Deutsche Fatigue Gesellschaft e.V. [Internet]. 2010 [cited 2010 Oct 8]; Available from: <http://www.deutsche-fatigue-gesellschaft.de/oeffentlich/willkommen.html>
2. Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, Terzoli E, Amadori S. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer* 2003;98(9):1786–801.
3. Berger AM, Abernethy AP, Atkinson A, et al. Cancer-related fatigue. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(8):904–31.
4. Iriarte J, Carreño M, de Castro P. [Fatigue and functional system involvement in multiple sclerosis]. *Neurologia* 1996;11(6):210–5.
5. Mills RJ, Young CA. The relationship between fatigue and other clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011;17(5):604–12.
6. Vercoulen JM HO. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis: A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol* 1996;53(7):642–9.
7. Tchekmedyian NS, Kallich J, McDermott A, Fayers P, Erder MH. The relationship between psychologic distress and cancer-related fatigue. *Cancer* 2003;98(1):198–203.
8. Penner I-K, Bechtel N, Raselli C, et al. Fatigue in multiple sclerosis: relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Mult Scler* 2007;13(9):1161–7.
9. Kroenke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler* 2000;6(2):131–6.
10. Brown LF, Kroenke K. Cancer-Related Fatigue and Its Associations With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Psychosomatics* 2009;50(5):440–7.
11. Oh HS, Seo WS. Systematic Review and Meta-Analysis of the Correlates of Cancer-Related Fatigue. *Worldviews on Evidence-Based Nursing* 2011;8(4):191–201.
12. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®*. American Psychiatric Pub; 2000.
13. Ancoli-Israel S, Liu L, Marler MR, et al. Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2006;14(3):201–9.
14. Anderson KO, Getto CJ, Mendoza TR, et al. Fatigue and sleep disturbance in patients with cancer, patients with clinical depression, and community-dwelling adults. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(4):307–18.
15. Zee PC, Ancoli-Israel S, Workshop Participants. Does effective management of sleep disorders reduce cancer-related fatigue? *Drugs* 2009;69 Suppl 2:29–41.
16. Berger AM, Higginbotham P. Correlates of fatigue during and following adjuvant breast cancer chemotherapy: a pilot study. *Oncol Nurs Forum* 2000;27(9):1443–8.

17. Berger AM. Patterns of fatigue and activity and rest during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1998;25(1):51–62.
18. Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R. Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. *J Behav Med* 1998;21(1):1–18.
19. Berger AM, Kuhn BR, Farr LA, et al. One-Year Outcomes of a Behavioral Therapy Intervention Trial on Sleep Quality and Cancer-Related Fatigue. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(35):6033–6040.
20. Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, et al. Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist* 2007;12 Suppl 1:35–42.
21. Dirksen SR, Epstein DR. Efficacy of an insomnia intervention on fatigue, mood and quality of life in breast cancer survivors. *Journal of Advanced Nursing* 2008;61(6):664–75.
22. Fiorentino L, Ancoli-Israel S. Insomnia and its treatment in women with breast cancer. *Sleep Medicine Reviews* 2006;10(6):419–29.
23. De Vries U, Reif K, Petermann F. [Cancer-related fatigue. Psychosocial support]. *Urologe A* 2012;51(3):413–420; quiz 421.
24. Stone PC, Minton O. Cancer-related fatigue. *European Journal of Cancer* 2008;44(8):1097–104.
25. Von Ah DM, Kang D-H, Carpenter JS. Predictors of cancer-related fatigue in women with breast cancer before, during, and after adjuvant therapy. *Cancer Nurs* 2008;31(2):134–44.
26. Spelten ER, Verbeek JHAM, Uitterhoeve ALJ, et al. Cancer, fatigue and the return of patients to work--a prospective cohort study. *European Journal of Cancer* 2003;39(11):1562–7.
27. Davis MP, Walsh D. Mechanisms of fatigue. *J Support Oncol* 2010;8(4):164–74.
28. Kent-Braun JA. Central and peripheral contributions to muscle fatigue in humans during sustained maximal effort. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999;80(1):57–63.
29. Dobkin BH. Fatigue Versus Activity-Dependent Fatigability in Patients With Central or Peripheral Motor Impairments. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22(2):105–10.
30. Yavuzsen T, Davis MP, Ranganathan VK, et al. Cancer-Related Fatigue: Central or Peripheral? *Journal of Pain and Symptom Management* 2009;38(4):587–96.
31. Prinsen H, van Dijk JP, Zwartz MJ, Leer JWH, Bleijenberg G, van Laarhoven HWM. The Role of Central and Peripheral Muscle Fatigue in Postcancer Fatigue: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet] [cited 2015 Jan 23]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392414004199>
32. Turner R, Anglin P, Burkes R, et al. Epoetin Alfa in Cancer Patients: Evidence-Based Guidelines. *Journal of Pain and Symptom Management* 2001;22(5):954–65.
33. Nieboer P, Buijs C, Rodenhuis S, et al. Fatigue and Relating Factors in High-Risk Breast Cancer Patients Treated With Adjuvant Standard or High-Dose Chemotherapy: A Longitudinal Study. *JCO* 2005;23(33):8296–304.
34. Johansson S, Ytterberg C, Hillert J, Holmqvist LW, Koch L von. A longitudinal study of variations in and predictors of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(4):454–7.
35. Lerdal A, Gulowsen Celius E, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2007;14(12):1338–43.

36. Kim YA, Yun YH, Chang YJ, et al. Employment Status and Work-Related Difficulties in Lung Cancer Survivors Compared With the General Population. *Ann Surg* 2013;
37. Morrow GR, Andrews PLR, Hickok JT, Roscoe JA, Matteson S. Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer* 2002;10(5):389–98.
38. Brown DJF, McMillan DC, Milroy R. The correlation between fatigue, physical function, the systemic inflammatory response, and psychological distress in patients with advanced lung cancer. *Cancer* 2005;103(2):377–82.
39. Pronzato P, Cortesi E, Rijt CC van der, et al. Epoetin Alfa Improves Anemia and Anemia-Related, Patient-Reported Outcomes in Patients with Breast Cancer Receiving Myelotoxic Chemotherapy: Results of a European, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *The Oncologist* 2010;15(9):935–43.
40. Vansteenkiste J, Glaspy J, Henry D, et al. Benefits and risks of using erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in lung cancer patients: Study-level and patient-level meta-analyses. *Lung Cancer* 2012;76(3):478–85.
41. Crawford J. Recombinant human erythropoietin in cancer-related anemia. Review of clinical evidence. *Oncology (Williston Park, NY)* 2002;16(9 Suppl 10):41–53.
42. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3412–25.
43. Fung FY, Li M, Breunis H, Timilshina N, Minden MD, Alibhai SMH. Correlation between cytokine levels and changes in fatigue and quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia Research* 2013;37(3):274–9.
44. Borish L, Schmalting K, DiClementi JD, Streib J, Negri J, Jones JF. Chronic fatigue syndrome: identification of distinct subgroups on the basis of allergy and psychologic variables. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(2):222–30.
45. Bower JE, Ganz PA, Tao ML, et al. Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(17):5534–40.
46. Levy MR. Cancer Fatigue: A Neurobiological Review for Psychiatrists. *Psychosomatics* 2008;49(4):283–91.
47. Schmidt RF, Lang F, Thews G. *Physiologie des Menschen*. 29th ed. Springer DE; 2005.
48. Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, Chiazzè L Jr, Birkmayer GD, Bellanti JA. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82(2):185–91.
49. Alegre J, Rosés JM, Javierre C, Ruiz-Baqués A, Segundo MJ, de Sevilla TF. [Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) in patients with chronic fatigue syndrome]. *Rev Clin Esp* 2010;210(6):284–8.
50. Lane RJ, Barrett MC, Taylor DJ, Kemp GJ, Lodi R. Heterogeneity in chronic fatigue syndrome: evidence from magnetic resonance spectroscopy of muscle. *Neuromuscul Disord* 1998;8(3-4):204–9.
51. Gupta D, Lis CG, Granick J, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006;59(7):704–9.
52. Arrieta O, Michel Ortega R, Villanueva-Rodriguez G, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer* 2010;10(1):50.
53. Voskuil DW, van Nes JGH, Junggeburst JMC, van de Velde CJH, van Leeuwen FE, de Haes JCJM. Maintenance of physical activity and body weight in relation to subsequent quality of life in postmenopausal breast cancer patients. *Annals of Oncology* 2010;21(10):2094–2101.

54. Hansen PA, Dechet CB, Porucznik CA, LaStayo PC. Comparing Eccentric Resistance Exercise in Prostate Cancer Survivors On and Off Hormone Therapy: A Pilot Study. *PM&R* 2009;1(11):1019–24.
55. Jones LW, Friedman AH, West MJ, et al. Quantitative assessment of cardiorespiratory fitness, skeletal muscle function, and body composition in adults with primary malignant glioma. *Cancer* 2010;116(3):695–704.
56. Schagen SB, Hamburger HL, Muller MJ, Boogerd W, van Dam FSAM. Neurophysiological Evaluation of Late Effects of Adjuvant High-dose Chemotherapy on Cognitive Function. *Journal of Neuro-Oncology* 2001;51(2):159–65.
57. Galvão DA, Spry NA, Taaffe DR, et al. Changes in muscle, fat and bone mass after 36 weeks of maximal androgen blockade for prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(1):44–7.
58. Minton O, Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Ann Oncol* 2009;20(1):17–25.
59. Van Weert E, Hoekstra-Weebers J, Otter R, Postema K, Sanderman R, van der Schans C. Cancer-Related Fatigue: Predictors and Effects of Rehabilitation. *Oncologist* 2006;11(2):184–96.
60. Roscoe J, Morrow G, Hickok J, et al. Temporal interrelationships among fatigue, circadian rhythm and depression in breast cancer patients undergoing chemotherapy treatment. *Supportive Care in Cancer* 2002;10(4):329–36.
61. ATS Statement Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111–7.
62. Coleman EA, Goodwin JA, Coon SK, et al. Fatigue, Sleep, Pain, Mood and Performance Status in Patients with Multiple Myeloma. *Cancer Nurs* 2011;34(3):219–27.
63. Morris GS, Grubbs EG, Hearon CM, et al. Parathyroidectomy Improves Functional Capacity in “Asymptomatic” Older Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Annals of Surgery* 2010;251(5):832–7.
64. Eyigor S, Karapolat H, Yesil H, Uslu R, Durmaz B. Effects of pilates exercises on functional capacity, flexibility, fatigue, depression and quality of life in female breast cancer patients: a randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2010;46(4):481–7.
65. Smets EMA, Garssen B, Bonke B, De Haes JCJM. The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research* 1995;39(3):315–25.
66. Reusch A. HADS-S, Hospital Anxiety and Depression-Skala (Hermann et al., 1995) SPSS-Syntax [Internet]. 2001 [cited 2013 Jan 25]; Available from: [http://www.rehawissenschaft.uni-wuerzburg.de/methodenberatung/syntax/HADS\\_D.SPS](http://www.rehawissenschaft.uni-wuerzburg.de/methodenberatung/syntax/HADS_D.SPS)
67. Christoph Herrmann-Lingen. HADS-D, Hospital Anxiety and Depression Scale - deutsche Version [Internet]. Available from: <http://www.assessment-info.de/assessment/seiten/datenbank/vollanzeige/vollanzeige-de.asp?vid=27>
68. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research* 2002;52(2):69–77.
69. Hwang SS, Chang VT, Rue M, Kasimis B. Multidimensional independent predictors of cancer-related fatigue. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003;26(1):604–14.
70. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649–55.
71. Patel SA, Benzo RP, Slivka WA, Sciurba FC. Activity Monitoring and Energy Expenditure in COPD Patients: A Validation Study. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2007;4(2):107–12.

72. Berntsen S, Hageberg R, Aandstad A, et al. Validity of physical activity monitors in adults participating in free-living activities. *Br J Sports Med* 2010;44(9):657–64.
73. Johannsen DL, Calabro MA, Stewart J, Franke W, Rood JC, Welk GJ. Accuracy of armband monitors for measuring daily energy expenditure in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(11):2134–40.
74. Produktinformation vom SMT Medical über das Sensewear MF Armband [Internet]. 2012; Available from: <http://www.smt-medical.com/produkte/sensewearaktivitaets-und-lebensstilmonitoring.html>
75. Farringdon J. Armband equivalency proof. 2011;
76. Schulz U. Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman [Internet]. Available from: <http://www.medi-stat.de/statistik-lexikon-medizin-spearman-korrelation.html>
77. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., editors. *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9th ed. Berlin: 2013.
78. Herold G. *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Herold; 2011.
79. Shi Y, Zhang L, Liu X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* 2013;14(10):953–61.
80. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2013;368(25):2385–94.
81. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized Phase III Trial of Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed After First-Line Induction With Bevacizumab, Cisplatin, and Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAPERL (MO22089). *JCO* 2013;31(24):3004–11.
82. Faehling M, Eckert R, Kuom S, Kamp T, Stoiber KM, Schumann C. Benefit of Erlotinib in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Is Related to Smoking Status, Gender, Skin Rash and Radiological Response but Not to Histology and Treatment Line. *Oncology* 2010;78(3-4):249–58.
83. Weert E van, May AM, Korstjens I, et al. Cancer-Related Fatigue and Rehabilitation: A Randomized Controlled Multicenter Trial Comparing Physical Training Combined With Cognitive-Behavioral Therapy With Physical Training Only and With No Intervention. *PHYS THER* 2010;90(10):1413–25.
84. Lee PN, Forey BA, Coombs KJ. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. *BMC Cancer* 2012;12:385.
85. Staat & Gesellschaft - Gesundheitszustand & -relevantes Verhalten - Gesundheitsrelevantes Verhalten - Statistisches Bundesamt (Destatis) [Internet]. [cited 2013 Nov 25]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>
86. Naumann P, Habermehl D, Welzel T, Debus J, Combs SE. Outcome after neoadjuvant chemoradiation and correlation with nutritional status in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Strahlenther Onkol* 2013;189(9):745–52.
87. Reif K, de Vries U, Petermann F, Görres S. A patient education program is effective in reducing cancer-related fatigue: A multi-centre randomised two-group waiting-list controlled intervention trial. *European Journal of Oncology Nursing* 2013;17(2):204–13.
88. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007;75(1):56–63.

89. Pisters KMW, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-IIIa Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline. *JCO* 2007;25(34):5506–18.
90. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 2010;64(S 02):e1–e164.
91. Manser R, Lethaby A, Irving LB, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001991.
92. Beppler G, Williams C, Schell MJ, et al. Randomized International Phase III Trial of ERCC1 and RRM1 Expression-Based Chemotherapy Versus Gemcitabine/Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 2013;31(19):2404–12.
93. Ramalingam SS, Owonikoko TK, Behera M, et al. Phase II Study of Docetaxel in Combination with Everolimus for Second- or Third-Line Therapy of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* March 2013 2013;8(3):369–72.
94. Lai J-S, Crane PK, Cella D. Factor analysis techniques for assessing sufficient unidimensionality of cancer related fatigue. *Qual Life Res* 2006;15(7):1179–90.
95. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, et al. Reduction of Cancer-Related Fatigue With Dexamethasone: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Patients With Advanced Cancer. *JCO* 2013;31(25):3076–82.
96. Menshadi N, Bar-Tal Y, Barnoy S. The Relationship Between Learned Resourcefulness and Cancer-Related Fatigue in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma. *Oncology Nursing Forum* 2013;40(2):133–8.
97. Andersen C, Rørth M, Ejlersen B, et al. The effects of a six-week supervised multimodal exercise intervention during chemotherapy on cancer-related fatigue. *European Journal of Oncology Nursing* 2013;17(3):331–9.
98. Romito F, Montanaro R, Corvasce C, Di Bisceglie M, Mattioli V. Is cancer-related fatigue more strongly correlated to haematological or to psychological factors in cancer patients? *Support Care Cancer* 2008;16(8):943–6.
99. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *JCO* 1998;16(10):3412–25.
100. Sloan JA, Berk L, Roscoe J, et al. Integrating Patient-Reported Outcomes Into Cancer Symptom Management Clinical Trials Supported by the National Cancer Institute—Sponsored Clinical Trials Networks. *JCO* 2007;25(32):5070–7.
101. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, et al. A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of the Effect of Modafinil on Cancer-Related Fatigue among 631 Patients Receiving Chemotherapy: A URCC CCOP Research Base Study. *Cancer* 2010;116(14):3513–20.
102. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, et al. Differential Effects of Paroxetine on Fatigue and Depression: A Randomized, Double-Blind Trial From the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *JCO* 2003;21(24):4635–41.
103. Novackova M, Halaska MJ, Robova H, et al. A prospective study in detection of lower-limb lymphedema and evaluation of quality of life after vulvar cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(6):1081–8.
104. Berlit S, Brade J, Tuschy B, et al. Whole-body versus segmental bioelectrical impedance analysis in patients with edema of the upper limb after breast cancer treatment. *Anticancer Res* 2013;33(8):3403–6.
105. Matthys H, Seeger W. *Klinische Pneumologie*. Springer-Verlag; 2008.

106. Fry JS, Hamling JS, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating FEV1 decline to lung cancer risk. *BMC Cancer* 2012;12:498.
107. Haas H-J, Bant H, Ophay M, Steverding M. *Sportphysiotherapie*. Georg Thieme Verlag; 2011.
108. Mustian KM, Peppone L, Darling TV, Palesh O, Heckler CE, Morrow GR. A 4-Week Home-Based Aerobic and Resistance Exercise Program During Radiation Therapy: A Pilot Randomized Clinical Trial. *J Support Oncol* 2009;7(5):158–67.
109. Mayo NE, Moriello C, Scott SC, Dawes D, Auais M, Chasen M. Pedometer-facilitated walking intervention shows promising effectiveness for reducing cancer fatigue: a pilot randomized trial. *Clin Rehabil* 2014;28(12):1198–209.
110. Van Hove K, Boen F, Lefevre J. The Effects of Physical Activity Feedback on Behavior and Awareness in Employees: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Int J Telemed Appl* [Internet] 2012 [cited 2013 Dec 2];2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3463953/>
111. Hayashi F, Momoki C, Yuikawa M, et al. Nutritional status in relation to lifestyle in patients with compensated viral cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012;18(40):5759–70.
112. Proença M, Pitta F, Kovelis D, et al. Mucociliary clearance and its relation with the level of physical activity in daily life in healthy smokers and nonsmokers. *Rev Port Pneumol* 2012;18(5):233–8.
113. Zabatiero J, Kovelis D, Furlanetto KC, Mantoani LC, Proença M, Pitta F. Comparison of Two Strategies Using Pedometers to Counteract Physical Inactivity in Smokers. *Nicotine Tob Res* 2013;

## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Matthias Roggen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

*Untersuchung von prädiktiven Faktoren für die Entwicklung von Fatigue nach Chemotherapie bei Patienten mit Lungenkarzinom und Erfassung der Aktivität mit dem metabolischen Aktivitäts- und Lebensstilmonitor SenseWear®*

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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

## 9. Curriculum Vitae

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



## 10. Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Thomas Beinert, herzlich für die Überlassung des Themas und für die Betreuung der Promotion danken.

Ich danke der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie der Charité Berlin mit ihrem Direktor Prof. Norbert Suttrop für die Möglichkeit in seinem Institut zu promovieren. Im Speziellen danke ich dem Team der Bronchialkarzinomambulanz am Standort Virchow Klinikum für die freundliche Aufnahme in ihr Team und die Unterstützung in der Patientenrekrutierung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Daniel Binder für die ausdauernde und hervorragende Betreuung und Zusammenarbeit, sowohl klinisch als auch in der Schaffensphase dieser Arbeit und insbesondere dafür, dass er mir jederzeit mit gutem Rat und Akribie zur Seite stand.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, die mich zu jeder Zeit unterstützt hat und mich mit viel Geduld und Zuversicht auf diesem Weg begleitet hat. Ihr seid mein Ansporn und mein Ausgleich. Vielen lieben Dank, auf dass die kommenden Aufgaben ebenfalls gemeistert werden.

Matthias Roggen im Juli 2016