

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

**Auswirkungen eines begleitend zur
Induktionstherapie akuter Leukämien und
aggressiver Lymphome durchgeführten aeroben
Ausdauertrainings auf die Entwicklung von
Fatigue und Lebensqualität**

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

vorgelegt von
Sarah Elisa Krick
aus Schwäbisch Hall

promoviert am 03.02.2022

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

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. T. Elter
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr PD Dr. Thomas Elter
Herr Univ.-Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer

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

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

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Daten wurden mit meiner Mitarbeit in der Klinik 1 für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln durch die Arbeitsgruppe Onkologische Bewegungsmedizin ermittelt.

Das Studiendesign wurde von Herrn Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer entwickelt und verfasst. Die Interventionen und Testungen wurden von einem großen Team von Bewegungstherapeuten und Medizinstudenten durchgeführt, um über einen Zeitraum von 3 Jahren alle Wochentage abzudecken.

Im Jahr 2017 war ich nach entsprechender Anleitung durch die Studienleitung und Herrn Max Oberste im Rahmen meiner Mitarbeit an der Studie regelmäßig in der Klinik an Rekrutierung, Terminvereinbarung und Testung der Patienten beteiligt. Während dieser Zeit war ich Ansprechpartnerin für Fragen der Ärzte und Patienten zu der Studie und betreute die schwer kranken Patienten einzeln.

Für die Rekrutierung der Patienten nahm ich am Leukämieboard teil und befand mich in einem regelmäßigen Austausch mit den Stationsärzten, um Ein- und Ausschlusskriterien in Frage kommender Patienten zu überprüfen. Ich nahm Kontakt zu den Patienten auf, um die Studie vorzustellen und sie über den Ablauf zu informieren. Die Kognitionsdiagnostik erforderte die Vorbereitung und Durchführung verschiedener Tests am PC und in Papierform, danach mussten die Ergebnisse ausgewertet und dokumentiert werden. Nach der Kognitionsdiagnostik sammelte ich die zuvor ausgeteilten Fragebögen wieder ein, um diese auszuwerten und zu dokumentieren. Außerdem stellte ich EDTA- und Serumröhrchen für die Blutentnahme am nächsten Morgen. Vor der Leistungsdiagnostik überprüfte ich, ob die Kriterien für die Durchführung der Leistungsdiagnostik (s. S. 25) erfüllt waren, dazu überprüfte ich die Blutbilder des Patienten und holte das Einverständnis der behandelnden Ärzte ein. Konnte die Leistungsdiagnostik erfolgen, assistierte ich den Bewegungstherapeuten, indem ich die Kapillarblutentnahme durchführte, den Blutdruck maß und die Belastung der Patienten

notierte. Eine weitere meiner Aufgaben war es, die Blutbilder der Patienten während der Studienteilnahme auszudrucken und zu beurteilen.

Währenddessen verschaffte ich mir einen Überblick über die erhobenen Daten und erstellte Ende des Jahres 2017 das Thema dieser Arbeit.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS durch mich, hierzu nahm ich Beratung am UNIKA-T in Augsburg durch den Lehrstuhl für Epidemiologie der LMU München in Anspruch.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 15.06.2021

Unterschrift:

¹Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

Danksagung

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen hätte diese Arbeit nicht realisiert werden können, deshalb möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mir mit ihrem Rat und ihren Anregungen geholfen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Thomas Elter für die enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Danke für Gedankenanstöße, ein offenes Ohr bei allen Fragen und sehr hilfreiche Rückmeldungen.

Außerdem möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer für seine vielfältige Unterstützung bei der inhaltlichen Ausrichtung, thematischen Eingrenzung und der Wahl der Methoden danken.

Des Weiteren gilt mein Dank meiner Familie. Danke, dass ich immer auf eure Unterstützung zählen kann.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	11
2.1 Behandelte Krankheitsbilder	13
2.1.1. Akute Leukämien	13
2.1.2. Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome	13
2.1.3. Epidemiologie und Mortalität	14
2.1.4. Therapiestandards	15
2.1.5. Nebenwirkungen der Induktionschemotherapie	16
2.2 Tumorassoziierte Fatigue	17
2.2.1. Definition und Pathophysiologie	17
2.2.2. Fatigue bei Patienten mit malignen hämatoonkologischen Erkrankungen	19
2.2.3. Fatigue und Begleitsymptome	20
2.3 Sporttherapie bei Krebserkrankungen	21
2.3.1. Sporttherapie während der Therapie von Krebserkrankungen	21
2.3.2. Mechanismen	22
2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	23
3. MATERIAL UND METHODEN	24
3.1 Studiendesign	24
3.1.1. Rekrutierung	24
3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien	24
3.1.3. Gruppen und Interventionen	25
3.1.4. Testzeitpunkte	26
3.1.5. Endpunkte und Messungen	27
3.2 Statistische Auswertung	30
4. ERGEBNISSE	32
4.1 Drop outs	32
4.2 Anzahl der Interventionen	33

4.3	Patientencharakteristika	36
4.4	Fatigue und Lebensqualität zu Beginn der Induktionstherapie	37
4.4.1.	Deskriptive Statistik MFI-20 Fragebogen an t0	37
4.4.2.	Deskriptive Statistik EORTC-QLQ-C30-Fragebogen an t0	38
4.4.3.	Korrelation von Fatigue und Lebensqualität zu Beginn der Induktionstherapie	39
4.5	Analyse möglicher Einflussfaktoren auf Fatigue und Lebensqualität zu Beginn der Induktionschemotherapie	40
4.5.1.	Verteilung unabhängiger Variablen bei Patienten mit unterschiedlich starker Fatigue an t0	40
4.5.2.	Verteilung unabhängiger Variablen bei Patienten mit unterschiedlicher Ausprägung ausgewählter Items des EORTC-Fragebogens an t0	46
4.5.3.	Multiple lineare Regression General Fatigue	51
4.5.4.	Multiple lineare Regression Global health status/Quality of Life	52
4.6	Einfluss der Sportintervention auf die Entwicklung von Fatigue und Lebensqualität	53
4.6.1.	Entwicklung der Fatigue von t0 bis t2	54
4.6.2.	Entwicklung der Lebensqualität von t0 bis t2	59
5.	DISKUSSION	63
5.1	Drop outs und Trainingsadhärenz	63
5.2	Patientencharakteristika	65
5.3	Fatigue und Lebensqualität zu Beginn der Induktionstherapie	66
5.4	Einflussfaktoren auf Fatigue und Lebensqualität zu Beginn der Induktionstherapie	66
5.5	Einfluss der Sportintervention auf die Entwicklung von Fatigue und Lebensqualität	68
5.6	Limitation	70
5.7	Empfehlung	71
6.	LITERATURVERZEICHNIS	74
7.	ANHANG	81
7.1	Abbildungsverzeichnis	81

7.2	Tabellenverzeichnis	82
7.3	Material	83

Abkürzungsverzeichnis

ALL:	Akute lymphatische Leukämie
AML:	Akute myeloische Leukämie
BMI:	Body-Mass-Index
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ-C30:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire mit 30 Items
HADS:	Hospital Anxiety and Depression Scale
IQR:	Interquartilsabstand
KG:	Kontrollgruppe
MFI:	Multidimensional Fatigue Inventory
M:	Mittelwert
N:	Anzahl
NHL:	Non-Hodgkin-Lymphome
SD:	Standardabweichung
t0:	1. Testzeitpunkt – Baseline Testung
t1:	2. Testzeitpunkt – Testung nach Intervention
t2:	3. Testzeitpunkt – 2 Wochen nach Abschluss der Intervention
QoL:	Quality of life
WHO:	Weltgesundheitsorganisation
ZNS:	zentrales Nervensystem

1. Zusammenfassung

Tumorassoziierte Fatigue ist ein häufig auftretender Symptomkomplex bei Patienten mit Krebserkrankungen¹ und hat große Auswirkungen auf ihre Lebensqualität². Während bei einigen Krebserkrankungen positive Effekte einer Sportintervention auf Fatigue und Lebensqualität belegt werden konnten,³ ist dies bei hämatoonkologischen Erkrankungen bisher nicht ausreichend der Fall⁴. Insbesondere bei Patienten mit akuten Leukämien während der Induktionschemotherapie liegen keine eindeutigen Daten vor.⁵

Die Arbeitsgruppe Onkologische Bewegungsmedizin der Uniklinik Köln führte in der Klinik 1 für Innere Medizin eine randomisiert-kontrollierte Studie zu den Auswirkungen einer aeroben Ausdauerintervention während der Induktionstherapie bei Patienten mit der Erstdiagnose einer akuten Leukämie oder eines aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms durch. Dabei wurde in der Interventionsgruppe ein Training auf dem Fahrradergometer, in der aktiven Kontrollgruppe Mobilisations- und Dehnübungen und in der passiven Kontrollgruppe kein Training durchgeführt. Es gab 3 Testzeitpunkte: t0 als Baseline-Testung vor der Intervention, t1 nach der Intervention und t2 zwei Wochen nach Intervention.

In dieser Arbeit werden der Einfluss der Intervention auf Fatigue und Lebensqualität untersucht und Faktoren, die Fatigue und Lebensqualität beeinflussen, identifiziert. Um die Auswirkungen der Sportintervention auszuwerten, wurde ein Cut off Wert von > 4 Trainingseinheiten festgelegt.

Von 72 rekrutierten Patienten führten 6 Patienten aus der Interventionsgruppe, 4 aus der aktiven Kontrollgruppe und 6 aus der passiven Kontrollgruppe die 3 Testungen und ausreichend Interventionen durch.

Fatigue reduzierte sich von t0 bis t2 in den meisten ihrer Dimensionen in der Interventionsgruppe und passiven Kontrollgruppe, während sie in der aktiven Kontrollgruppe zunahm. Dabei nahm Mental Fatigue in der Interventionsgruppe am stärksten ab, der Median sank um 6,5 Punkte, während sie in der passiven Kontrollgruppe konstant blieb. Die Lebensqualität stieg in allen 3 Gruppen vom ersten zum dritten Testzeitpunkt an, dabei war die Zunahme von Global Health/Quality of Life in der Interventionsgruppe am stärksten. Während die körperliche Funktionalität in beiden Gruppen mit Sportintervention zunahm, verschlechterte sie sich in der passiven Kontrollgruppe. Fatigue des EORTC-Fragebogens nahm in der Interventionsgruppe stark ab, der Median sank um 38,9 Punkte, in der passiven Kontrollgruppe hingegen um lediglich um 2,8 Punkte.

Die Patienten mit mehr Fatigue und geringerer Lebensqualität an t0 hatten häufiger die Diagnose einer akuten Leukämie, waren auf dem Fahrradergometer weniger leistungsfähig, hatten mehr Schlaflosigkeit, Angst und Depressivität, eine niedrigere körperliche Aktivität und einen niedrigeren Hämoglobinwert. Die körperliche Aktivität und der Hämoglobinwert sind signifikante Prädiktoren für Fatigue und Lebensqualität.

Aufgrund vieler Drop outs und niedriger Adhärenz zu der Sportintervention konnten die geplanten statistischen Tests nicht durchgeführt und lediglich die Trends der Gruppen verglichen werden, somit ist die Aussagekraft über die Auswirkung der Sportintervention begrenzt. Da die Gründe hierfür häufig therapie- oder krankheitsassoziiert waren, stellt sich die Frage, inwiefern durch Studien mit höherer Fallzahl eine höhere Aussagekraft erreicht werden kann. Trotzdem geben die erhobenen Daten Hinweise darauf, dass die Sportintervention bei den Patienten, die in der Lage waren, sie durchzuführen, positive Effekte auf Fatigue und Lebensqualität hat. Außerdem konnte die Bedeutung körperlicher Aktivität als Prädiktor für Fatigue und Lebensqualität unterstrichen werden. Deshalb sollte der Frage nachgegangen werden, durch welche Interventionen die körperliche Aktivität bei diesem Patientenkollektiv während des stationären Aufenthaltes effektiv erhöht werden kann.

Außerdem sollten die Patienten mit akuten Leukämien während der Induktionstherapie zu körperlicher Aktivität und zur Nutzung bestehender Möglichkeiten für sportliche Aktivität ermutigt werden.

2. Einleitung

Nach der 2019 von dem Robert-Koch-Institut veröffentlichten Schätzung erkrankten im Jahr 2016 in Deutschland ungefähr 492.000 Menschen an einer Krebserkrankung, 229.827 Menschen starben daran.⁶ Die Diagnose einer Krebserkrankung stellt aufgrund der existenziellen Bedrohung eine starke Belastung dar und ist in der Regel mit einer langfristigen und intensiven Therapie verbunden. Während die Zahl der Neuerkrankungen seit vielen Jahren ansteigt, reduziert sich die Krebssterblichkeit.⁶ Dadurch nimmt die Bedeutung der Folgen von Diagnose und Therapie für die überlebenden Patienten zu. Patient-Reported-Outcomes werden in Studien und klinischer Praxis vermehrt berücksichtigt,⁷ zumal eine Erfassung der Patient-Reported-Outcomes mit einem verlängerten Überleben assoziiert ist⁸. Zu den Folgen der Diagnose und Therapie gehören Fatigue, Depressionen und eine reduzierte Lebensqualität.⁹

Bei der tumorassoziierten Fatigue handelt es sich nicht um normale Ermüdung aufgrund von Schlafmangel oder Überanstrengung¹⁰, sondern um „ein belastendes und andauerndes subjektives Empfinden körperlicher, emotionaler und kognitiver Erschöpfung in Zusammenhang mit einer Krebserkrankung und deren Behandlung, das nicht proportional zu einer Aktivität steht und die Funktionen des Alltags beeinträchtigt.“¹¹. Sie ist ein von Krebspatienten sehr häufig berichtetes Symptom¹², so liegt die Prävalenz bei durchschnittlich 49 %, wobei je nach Diagnose, Stadium und Zeitpunkt Unterschiede auftreten¹³. Während der Chemotherapie sind sogar bis zu 90 % der Patienten betroffen¹ und circa 30 % auch noch Jahre nach der Therapie¹⁰. Zudem korreliert die Fatigue signifikant mit der Lebensqualität und übt durch ihre Auswirkungen auf die Funktionalität im Alltag einen hohen Leidensdruck aus, da sie häufig die soziale und berufliche Integration beeinträchtigt.^{11,14} Im Kontrast zu der Häufigkeit, Langfristigkeit und starken Belastung durch tumorassoziierte Fatigue steht die oft unzureichende Beachtung im klinischen Setting.^{3,15} So findet tumorassoziierte Fatigue in der „Leitlinie zur Supportiven Therapie bei onkologischen PatientInnen“ der Deutschen Krebsgesellschaft als eigenständiger, zu behandelnder Symptomkomplex keine Beachtung.¹⁶ Auf der einen Seite zögern die Patienten, tumorassoziierte Fatigue als Symptom bei den behandelnden Ärzten anzusprechen, auf der anderen Seite berichten Patienten, dass Ärzte diese nicht therapeutisch angehen.¹² Es gibt bislang auch keine effektive pharmakologische Therapie, vermutlich ist aufgrund der multikausalen Beeinflussung ein multimodales Therapiekonzept notwendig.¹¹ Dabei liegt für körperliches Training die beste Evidenz in der Therapie der tumorassoziierten Fatigue vor.³

Sportliche Interventionen können die mentale Gesundheit von Krebspatienten verbessern.¹⁷ In der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network zu tumorassoziierten Fatigue wird körperliche Aktivität bereits während der Therapie als Kategorie

1 Empfehlung aufgeführt.¹⁵ Doch randomisiert-kontrollierte Studien zu den Auswirkungen von Sportinterventionen liegen vor allem für Patienten mit kolorektalen Karzinomen, Mamma- und Prostatakarzinomen vor.^{18,19}

Die Studienlage zu den Auswirkungen einer Sportintervention bei Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen hingegen ist nicht ausreichend.⁴ So bleibt unklar, ob die Sportinterventionen die Lebensqualität bei Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen verbessert.⁴ Für Fatigue gibt es Hinweise auf positive Effekte, jedoch sind häufig keine signifikanten Effekte feststellbar.²⁰ Insbesondere randomisiert-kontrollierte Studien bei Patienten mit akuten Leukämien, bei denen eine Sportintervention während der Induktionstherapie durchgeführt wird, sind selten und verfügen nur über geringe Fallzahlen.²⁰

Akute Leukämien sind maligne Erkrankungen des blutbildenden Systems. Als erster Teil der lang andauernden Therapie besteht die Induktionstherapie aus einer hochdosierten Chemotherapie, bei der viele Nebenwirkungen und eine relevante behandlungsbedingte Mortalität auftreten, weshalb vielfältige supportive Therapien notwendig sind. Sie ist mit einem stationären Aufenthalt von 4 – 6 Wochen verbunden.²¹ Durch die Toxizität der eingesetzten Chemotherapeutika und eine geringere körperliche Aktivität während dieses Zeitraumes reduziert sich die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten.¹¹ Durch das entstehende Gefühl von Schwäche sinkt auch das Vertrauen in die eigene Leistungsfähigkeit, wodurch die Motivation sich zu bewegen abnimmt.¹¹ Die körperliche Aktivität wird weiter reduziert und es kann ein Circulus vitiosus entstehen.⁵ Die tumorassoziierte Fatigue ist durch negative Wechselwirkungen mit diesem verbunden: Sie ist ein Faktor, durch den die körperliche Funktionsfähigkeit zusätzlich abnimmt und wird wiederum durch eine reduzierte körperliche Aktivität verstärkt.²²

Bei Patienten mit akuten Leukämien treten sowohl durch die Verdrängung der Hämatopoese im Rahmen der Erkrankung als auch durch die Myelotoxizität der Therapie ausgeprägte Zytopenien auf.^{23,24} Die bereits veröffentlichten Studien liefern jedoch Hinweise, dass auch bei diesen Patienten eine Sportintervention durchführbar ist und die Begleiterscheinungen der Erkrankung und Therapie reduzieren kann.^{5,25,26}

Daher führte die Arbeitsgruppe „Onkologische Bewegungsmedizin“ der Universitätsklinik zu Köln eine randomisiert-kontrollierte Studie zur Linderung von Nebenwirkungen der Induktionstherapie akuter Leukämien und aggressiver Lymphome durch aeroben Ausdauersport durch. Primärer Endpunkt war die Chemotherapie-assoziierte Einschränkung der Kognition. Diese Arbeit beschäftigt sich mit den dabei erhobenen sekundären Endpunkten tumorassoziierte Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

2.1 Behandelte Krankheitsbilder

2.1.1. Akute Leukämien

Akute Leukämien sind maligne Erkrankungen mit klonaler Vermehrung hämatopoetischer Vorläuferzellen, sogenannter Blasten. Je nach Art der Vorläuferzellen liegt eine akute lymphatische (ALL) oder eine akute myeloische Leukämie (AML) vor. Die Blasten akkumulieren im Knochenmark und im Blut und verdrängen die physiologische Hämatopoese, wodurch Zytopenien entstehen.²³

Klinisch präsentieren sich die Patienten mit Symptomen der Zytopenien: Aufgrund der Anämie sind die Patienten blass, müde, dyspnoeisch und tachykard. Die Granulozytopenie führt zu Infektneigung und Fieber, die Thrombozytopenie zu Hämatomen, Petechien und Blutungen.²⁴ Durch eine extreme Leukozytose kann es zu einer Störung der Blutzirkulation, zur Leukostase, kommen, die sich mit Hypoxie, pulmonalen Verschattungen, retinalen Einblutungen und neurologischen Auffälligkeiten präsentieren kann. Ungefähr die Hälfte der Patienten mit akuten Leukämien haben außerdem muskuloskelettale Schmerzen.²⁷ Während bei der ALL ein extramedullärer Befall häufig ist, wodurch eine Lymphadenopathie, Splenomegalie und Hepatomegalie entstehen kann, ist dies bei der AML des Erwachsenen eher selten.²⁸

Das Fehlen von Zytopenien, von Blasten im peripheren Blut und normale oder erniedrigte Leukozytenzahlen können eine akute Leukämie jedoch nicht ausschließen.^{24,29}

Diagnostisch ist eine Knochenmarkpunktion erforderlich.^{24,29} Definierend für die ALL ist hierbei ein Knochenmarksbefall von über 25 %, bei einem geringeren Befall liegt laut Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein lymphoblastisches Lymphom vor.²³ Für die Zuordnung zu einer Risikogruppe sowie für die Prognose des Patienten ist die immunologische Klassifikation klinisch entscheidend.²⁴ Bei der AML liegt der Blastenanteil im peripheren Blut oder im Knochenmark bei über 20 %.²⁹ Die Klassifikation der AML erfolgt anhand mikroskopischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Faktoren.²⁹

2.1.2. Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind Neoplasien des lymphatischen Gewebes. Es werden indolente, niedrigmaligne von aggressiven, hochmalignen NHL unterschieden.²³ Typische Symptome sind das Auftreten von Lymphknotenschwellungen und von B-Symptomatik.²³ Für die Diagnose ist die Biopsie eines vergrößerten Lymphknotens notwendig, möglichst durch vollständige Entfernung.²³

Die Klassifikation aggressiver Lymphome erfolgt anhand morphologischer, immunologischer und genetischer Kriterien.²³ Das am häufigsten auftretende aggressive NHL ist das diffus großzellige B-Zell-Lymphom.²⁸ Die Therapie der ebenfalls zu den aggressiven NHL gehörenden Burkitt Lymphome und lymphoblastischen Lymphome orientiert sich standardmäßig an ALL-Protokollen, deshalb wurden diese Krankheitsentitäten mit in die Studie eingeschlossen.^{24,30}

Das Burkitt Lymphom ist ein seltenes, hochmalignes B-Zell-NHL, das sich typischerweise durch eine Tumorbildung mit schnellem Wachstum manifestiert.³¹ Extranodale Manifestationen sind häufig. Klinisch werden das endemische Burkitt-Lymphom, das sporadische Burkitt-Lymphom und das immundefizientassoziierte Burkitt-Lymphom, welches häufig HIV- aber auch transplantationsassoziiert ist, unterschieden.²³ Das endemische Burkitt-Lymphom betrifft vor allem Kinder im äquatorialen Afrika und ist häufig im Gesicht lokalisiert.³¹ Das sporadische Burkitt Lymphom tritt häufig im Bauchraum, insbesondere in der Iliozökal-Region, auf, die Patienten stellen sich häufig mit Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen vor.³¹ Bei dem HIV-assoziierten Burkitt-Lymphom ist eine Lymphknotenbeteiligung typisch.³¹

Bei dem lymphoblastischen Lymphom unterscheiden sich die Zellen morphologisch, phänotypisch und genetisch nicht von denen einer akuten lymphoblastischen Leukämie.²⁸ Laut WHO-Klassifikation handelt es sich bei einer Knochenmarkbeteiligung unter 25 % um ein lymphoblastisches Lymphom. Klinisch sind bei den lymphoblastischen Lymphomen häufig die mediastinalen und supradiaphragmalen Lymphknoten beteiligt, oft treten Pleura- oder Perikardergüsse auf.²³

2.1.3. Epidemiologie und Mortalität

Im Jahr 2016 erhielten ungefähr 13.900 Menschen in Deutschland die Diagnose einer Leukämie.⁶ Bei den akuten Leukämien im Erwachsenenalter stellt die AML mit circa 80 % die häufigere Form dar.³² Die Inzidenz der AML beträgt in Deutschland 3,7/100.000 pro Jahr und steigt mit zunehmendem Alter.²⁹ Die Inzidenz der ALL beträgt in Deutschland 1,1/100.000 pro Jahr und hat zwei Häufigkeitsgipfel, im Kindesalter und bei Patienten über 80 Jahren.²⁴

Die Prognose beider Erkrankungen ist abhängig von dem Alter der Patienten und der Einordnung in eine Risikogruppe. Bei der AML liegt das relative 5-Jahresüberleben durchschnittlich bei 21 %, ⁶ wobei es bei den Patienten unter 60 Jahren in der Niedrigrisikogruppe 60 – 70 % und bei den Patienten über 60 Jahren lediglich 10 – 15 % beträgt.²⁸ Die Prognose der ALL ist insgesamt etwas besser: Das relative 5-Jahresüberleben liegt bei 41 % für Frauen und 43 % für Männer.⁶

Bei Patienten unter 55 Jahren liegt das 5-Jahres-Gesamtüberleben in der Standardrisikogruppe bei 60 – 70 %, in der Hochrisikogruppe bei 50 – 60 % und bei Patienten über 55 Jahren bei 20 – 30 %.³²

Das sporadische Burkitt-Lymphom macht nur 1 – 2 % der Lymphome bei Erwachsenen aus,³¹ das lymphoblastische Lymphom 2 % der NHL.²³

Die Prognose der Burkitt-Lymphome ist aufgrund hoher Empfindlichkeit gegenüber der Chemotherapie gut, so können in limitierten Stadien 90 % der Patienten geheilt werden.²⁸ 70 % der Burkitt-Lymphome werden allerdings in bereits fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, hier liegt die Heilungsrate bei 60 – 80 %.²⁸ Lymphoblastische Lymphomen haben ein 7-Jahres-Gesamtüberleben von 62 %.²³

2.1.4. Therapiestandards

Akute Leukämien werden standardmäßig durch eine intensive Chemotherapie³³ in spezialisierten hämatologischen Zentren nach Studienprotokollen behandelt.^{24,29}

Die Therapie besteht aus einer Induktionstherapie mit dem Ziel einer vollständigen Remission der Erkrankung und einer Postremissionstherapie zur Aufrechterhaltung der Remission.^{24,29} Die vollständige hämatologische Remission ist definiert durch eine normale Knochenmark-Zellularität mit weniger als 5 % Blasten, eine Normalisierung des peripheren Blutbildes und eine molekulare Remission.²³ Dabei richtet sich die Intensität der Therapie nach dem Alter und Gesundheitszustand der Patienten sowie dem Risiko der Erkrankung.^{24,29} Die Patienten werden anhand von definierten Risikofaktoren einer Risikogruppe zugeordnet.^{24,29} Diese Zuordnung wird regelmäßig evaluiert, sodass ein Wechsel in eine andere Risikogruppe möglich ist.^{24,29} Jüngere Patienten, Patienten in einem guten körperlichen Zustand und solche mit einem hohem Rezidivrisiko erhalten eine intensivere Therapie, wobei auch der Therapiewunsch der Patienten eine Rolle spielt.^{24,29}

Die kurative Therapie der AML besteht aus der Induktionstherapie und der Konsolidierung. Als Substanzen stehen Anthrazykline und Cytarabin im Vordergrund.²¹ Bei einem Standard- oder Hochrisiko sollte, wenn der Zustand des Patienten dies zulässt, in der ersten kompletten Remission eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden.^{28,29} Bei Patienten über 75 Jahren und/oder mit schweren Komorbiditäten ist aufgrund der hohen Toxizität und Sterblichkeit durch die Therapie keine intensive, kurative Therapie empfohlen, diese Patienten sollten eine supportive Therapie erhalten.²⁹

Bei der ALL werden bei einer zyklischen Polychemotherapie 8 – 10 verschiedene Substanzen in wechselnden Zyklen appliziert. Nach Induktion und Konsolidierung wird zusätzlich eine Erhaltungstherapie verabreicht.²¹

In der Standardrisiko-Gruppe besteht bei molekularem Rezidiv oder Therapieversagen die Indikation zur Stammzelltransplantation, bei Patienten der Hochrisiko-Gruppe wird immer in der ersten kompletten Remission eine allogenen Stammzelltransplantation empfohlen. Ältere Patienten erhalten auch hier aufgrund der therapieassoziierten Mortalität eine weniger intensive Chemotherapie, in der Regel ergänzt durch eine molekulare Therapie und Antikörpertherapie.²⁴

Die Therapie von Burkitt Lymphomen und lymphoblastischen Lymphomen besteht aufgrund ihrer Aggressivität und Chemosensibilität aus einer aggressiven, multimodalen Chemotherapie.³⁰ Dabei werden häufig angepasste ALL-Protokolle eingesetzt.^{23,30} Bei dem Auftreten eines Rezidivs wird eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt.²⁸

2.1.5. Nebenwirkungen der Induktionschemotherapie

Zytostatika wirken nicht nur auf die Tumorzellen, sondern auf alle aktiv proliferierenden Zellen des Körpers, weshalb Nebenwirkungen insbesondere in Geweben mit starker Proliferation auftreten.³⁴ So führen die meisten eingesetzten Zytostatika zu einer Suppression der hämatopoetischen Funktion des Knochenmarks, welche bei malignen hämatopoetischen Erkrankungen im Rahmen der Verdrängung bereits herabgesetzt ist.²⁸ Es entstehen Symptome der Anämie, Neutropenie und Thrombopenie.³⁴

Auch Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt, also Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen und Mukositis sind häufig, ebenso wie eine Alopezie.³⁴ Hinzu kommen organspezifische Toxizitäten bestimmter Substanzen: Es treten Kardio-, Nephro-, Hepato-, Neurotoxizität und pulmonale Toxizität auf.³⁴

2.2 Tumorassoziierte Fatigue

2.2.1. Definition und Pathophysiologie

Tumorassoziierte Fatigue ist aktuell keine eigenständige in der internationalen statistischen Klassifikation (ICD) der WHO enthaltene Krankheitsentität, sondern wird als Symptomkomplex betrachtet, der sowohl vor der Diagnose als auch im Laufe der Therapie einer Krebserkrankung auftreten kann.¹¹ Da sowohl eine klare Klassifikation als auch eine standardisierte Erfassung fehlen, liegen die Prävalenzangaben unterschiedlicher Studien zum Teil weit auseinander.¹¹

Zwar hat sich die Erfassung der tumorassoziierten Fatigue verbessert, es fehlt allerdings ein spezifischer diagnostischer Algorithmus. In einer Leitlinie zu Evaluation und Management der tumorassoziierten Fatigue aus dem Jahr 1999 werden folgende diagnostische Kriterien vorgeschlagen:

In einer 2-wöchigen Periode des letzten Monats treten täglich oder fast täglich Symptome auf. Neben verminderter Energie und einem erhöhten Ruhebedürfnis (ohne Verhältnis zu dem Aktivitätsniveau) treten mindestens 5 weitere der folgenden körperlichen, emotionalen oder kognitiven Symptome auf:

- Beschwerden allgemeiner Schwäche oder schwerer Gliedmaße
- reduzierte Konzentration oder Aufmerksamkeit
- reduzierte Motivation oder Interesse an gewöhnlichen Aktivitäten teilzunehmen
- Schlaflosigkeit oder vermehrtes Schlafen
- Schlaf wird nicht als erholsam erlebt
- wahrgenommene Anstrengung, um Inaktivität zu überwinden
- deutliche emotionale Reaktion auf das Gefühl von Fatigue (z. B. Traurigkeit, Frustration, Reizbarkeit)
- aufgrund der Fatigue Schwierigkeit, alltägliche Aufgaben zu erledigen
- Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis
- anhaltendes Unwohlsein nach Anstrengung

Dabei entsteht durch die Symptome eine klinisch bedeutende Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Funktionalität oder anderer wichtiger Bereiche.

Anamnese, körperliche Untersuchung oder Laborwerte weisen darauf hin, dass die Symptome Konsequenzen einer Tumorerkrankung oder ihrer Behandlung sind.

Die Symptome sind keine primäre Konsequenz einer psychiatrischen Komorbidität wie einer schweren Depression, Somatisierungsstörung, Somatoformen Störung oder eines Delirs.³⁵

Es gibt Bemühungen, die tumorassoziierte Fatigue über subjektive Empfindungen hinaus objektivierbar zu machen. So konnte in einer Studie anhand von EMG-Daten von Patienten mit tumorassoziiierter Fatigue gezeigt werden, dass diese bei geringerer myoelektrischer Erschöpfung schneller über Ermüdung klagen als eine Kontrollgruppe. Das bedeutet, Patienten mit Fatigue fühlen sich bei gleicher Belastung schneller erschöpft und üben bei wahrgenommener Erschöpfung weniger absolute Kraft aus.³⁶

Zudem zeigte eine durch eine kleine Teilnehmerzahl und ein cross-sectional Design limitierte Studie bei Patientinnen mit Zustand nach Mammakarzinom eine veränderte zerebrale Konnektivität bei Vorliegen von Fatiguesymptomatik.³⁷

Ebenso wie eine klare Klassifikation fehlt ein umfassendes Modell zur Ätiologie und Pathogenese der tumorassoziierten Fatigue.¹¹ Ermüdung kann sowohl zentral, also im Bereich des ZNS, als auch peripher, im Bereich der Muskulatur, auftreten.³⁸ Peripher wird eine Veränderung in dem Metabolismus der Skelettmuskulatur durch eine reduzierte körperliche Aktivität vermutet.^{38,39} Zudem werden als Hypothesen proinflammatorische Zytokine, eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, eine Störung des zirkadianen Rhythmus, Veränderungen im serotoninen System des ZNS, ein Abbau der Skelettmuskulatur sowie genetische Faktoren diskutiert.^{15,40}

Eine zentrale Rolle scheinen Zytokine einzunehmen: Für eine Dysregulation proinflammatorischer Zytokine bei Patienten mit tumorassoziiierter Fatigue liegt die beste Evidenz vor.¹⁰ Periphere inflammatorische Zytokine können im ZNS Ermüdungs-Symptomatik auslösen¹⁰, mechanistisch möglicherweise über eine Anämie, Kachexie oder Depression.⁴¹ In der Muskulatur können sie über eine Beeinträchtigung der Mitochondrien zu peripherer Fatigue führen.⁴¹ Für diese Dysregulation kann sowohl die Krebserkrankung als auch die Therapie ursächlich sein.^{10,41}

Bei Patienten mit Fatigue wurden Erhöhungen der Zytokine IL-3, IL-6, IL-1RA, TNF- α , TGF β und sTNF-R2 gefunden, wobei die Ergebnisse der Studien inkonsistent sind und sich die assoziierten Zytokine zum Teil je nach eingesetztem Chemotherapeutikum unterscheiden.⁴²

Außerdem gibt es Zusammenhänge mit anderen für die Entstehung der tumorassoziierten Fatigue diskutierten Hypothesen. So können Zytokine eine

Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Achse sowie eine Veränderung des Serotoninstoffwechsels auslösen.⁴¹ Außerdem wurden ein veränderter zirkadianer Rhythmus des Cortisonspiegels, sowie insgesamt erniedrigte Cortisolspiegel bei Patienten mit tumorassoziierter Fatigue gefunden.⁴¹ Erniedrigte Cortisolspiegel können wiederum die Zytokinproduktion erhöhen.⁴¹

Zudem wird eine Anämie als biologischer Mechanismus der tumorassozierten Fatigue diskutiert.¹⁰

Insgesamt sind die verschiedenen Hypothesen allerdings umstritten und die Evidenz ist nicht ausreichend. Viele Korrelationen können auch durch tumorassoziierte Faktoren auftreten und der primär ursächliche Faktor für Fatigue bleibt unklar.⁴¹

2.2.2. Fatigue bei Patienten mit malignen hämatoonkologischen Erkrankungen

Fatigue gilt als am häufigsten auftretendes Symptom bei Patienten mit akuten Leukämien²⁷, doch die Prävalenzangaben variieren je nach Art und Zeitpunkt beziehungsweise Zeitraum der Datenerhebung. Zum Zeitpunkt der Diagnose einer akuten Leukämie berichten 57,2 % der Patienten von Fatigue.²⁷ In dem Zeitraum des ersten Jahres nach der Diagnose, das in der Regel mit intensivster Therapie verbunden ist, sind bis zu 99,5 % der Patienten betroffen.⁴³ Bei einer Studie, die das Auftreten von schwerer Fatigue während der Therapie verschiedener hämatoonkologischer Erkrankungen untersuchte, waren durchschnittlich 50 % der Patienten von schwerer Fatigue betroffen, wobei der Anteil der Patienten mit akuten Leukämien mit 61 % höher war als der der Patienten mit NHL mit 46 %.⁴⁴ Im Langzeitverlauf, also nach der primären Therapie, gibt es Prävalenzangaben von 25 % bis 38 %, wobei der Anteil insbesondere nach Stammzelltransplantation deutlich höher sein kann.⁴⁵ Persistierende Fatigue nach der Therapie kann dabei nicht eindeutig durch schwere somatische Komorbiditäten erklärt werden.²²

Für die Entwicklung der Fatigue während der Therapie einer akuten Leukämie werden unterschiedliche Tendenzen angegeben. So gilt auf der einen Seite die Chemotherapie als mögliche Ursache für eine Zunahme von Fatigue.¹⁴ Jedoch wurde in einer Studie gezeigt, dass die Fatigue während des initialen Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit akuten Leukämien signifikant abnimmt.⁴⁶ Der Beginn der Therapie und stationäre Aufenthalte wurden als Zeitpunkte mit vermehrter Fatiguesymptomatik identifiziert, während diese zu Hause, während der Remission und am Ende der Therapie geringer war.⁴⁴

2.2.3. Fatigue und Begleitsymptome

Tumorassoziierte Fatigue tritt oft gemeinsam mit Schlafstörungen, emotionaler Belastung, Angst und Depressionen, körperlicher Inaktivität und Schmerzen auf, allerdings sind die Kausalitäten unklar.^{10,15}

Eine Assoziation von Fatigue mit Angst und Depressionen wurde in vielen Studien nachgewiesen, auch nachdem aufgrund der oben genannten Diagnosekriterien Patienten mit relevanten psychischen Störungen ausgeschlossen wurden.^{12,22,47} Eine Abgrenzung von Fatigue und Depressionen ist aufgrund des häufigen gemeinsamen Auftretens erforderlich, zumal Erschöpfung in beiden Fällen Bestandteil der Symptomatik ist. Schuldgefühle, Selbstentwertung und Suizidgedanken ermöglichen eine Abgrenzung, denn sie treten bei Depressionen auf, sind aber für Fatigue untypisch.¹¹ Es besteht eine Assoziation von Fatigue mit dem Gebrauch von Anxiolytika und Antidepressiva.⁴⁸ Dies kann zum einen durch das häufig gemeinsame Auftreten erklärt werden, ist möglicherweise aber auch ein Hinweis auf eine fehlende Abgrenzung durch Behandler und Patienten. Depressive Symptome sind insofern problematisch, da sie ein möglicher Faktor für das Persistieren von Fatiguesymptomatik sind.²² Außerdem treten bei den Patienten mit Depressionen vermehrte körperliche Beschwerden, eine reduzierte Therapieadhärenz und Substanzmissbrauch auf.³

25 – 59 % der Patienten mit Krebserkrankungen haben Schlafstörungen, diese sind sowohl mit Fatigue als auch mit Angst und Depressionen assoziiert.^{46,47} Folgen von Schlafstörungen sind eine emotionale Belastung, reduzierte Lebensqualität und reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit.^{3,49}

Depressionen, Schlafstörungen und körperliche Inaktivität führen zu inflammatorischen Prozessen, die in der Pathogenese der tumorassoziierten Fatigue diskutiert werden.¹⁰

Neben Schlafstörungen, Angst und Depressivität wurden als mögliche prädiktive Faktoren für Fatigue bei Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen der stationäre Aufenthalt, Übelkeit, sowie der Hämoglobin- und Albuminwert identifiziert.^{44,47}

Insgesamt gibt es also häufig einen Symptomkomplex aus Fatigue, Angst, Depressionen und Schlafstörungen, wobei sich die Symptome gegenseitig verstärken können und jeweils die Lebensqualität reduzieren. Die Lebensqualität verhält sich im Zeitverlauf ähnlich wie Fatigue: Sie verschlechtert sich direkt nach der Diagnose stark, um dann langsam wieder zuzunehmen.⁷

2.3 Sporttherapie bei Krebserkrankungen

Die Entstehung von Krebserkrankungen wird durch einen ungesunden Lebensstil mit fehlender körperlicher Aktivität, ungesunder Ernährung und Übergewicht und der daraus resultierenden leichten systemischen Inflammation begünstigt.⁵⁰ Die Evidenz für körperliche Aktivität in der Krebsprävention ist gut, so ist eine erhöhte körperliche Freizeitaktivität assoziiert mit einem reduzierten Risiko für mindestens 13 Krebsarten, darunter auch die myeloische Leukämie.⁵¹ In der Tertiärprävention durch körperliche Aktivität bei bereits Erkrankten gibt es für viele Erkrankungen allerdings noch einen hohen Forschungsbedarf.⁵¹

In den letzten 20 Jahren nahm die Forschung zu Zusammenhängen zwischen körperlicher Aktivität und Krebs zu und eine vermehrte Anzahl von Studien zeigt positive Effekte von sportlichem Training mit Krebspatienten.^{19,50,52} Doch trotz der steigenden Evidenz nimmt die körperliche Aktivität der Patienten nach der Diagnose einer Krebserkrankung ab, während die Sitzdauer zunimmt.⁵³ Insbesondere im klinischen Alltag schränken die Patienten ihre körperliche Aktivität ein.¹⁵ So sind während der Therapie durchschnittlich unter 10 % der Patienten aktiv und auch nach der Behandlung steigt der Anteil der aktiven Patienten nur leicht auf 20 – 30 %.³ Hieraus resultieren Muskelabbau und vermehrt körperliche Beeinträchtigungen.⁵⁴ Eine ausreichende Versorgung von Krebspatienten mit Trainingsmöglichkeiten gibt es nicht, obwohl ihre Unbedenklichkeit hinreichend nachgewiesen wurde.^{4,55,56}

2.3.1. Sporttherapie während der Therapie von Krebserkrankungen

Heute gilt es als allgemein anerkannt, dass Sport bei Krebspatienten die krebsassoziierten Gesundheitsfolgen wie Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Angst, Depressivität und körperliche Funktionalität verbessern kann.⁵⁷ Zudem nimmt die Evidenz zu, dass Sport auch einen Einfluss auf die Progression der Erkrankung und das Tumorwachstum nehmen, unerwünschte Ereignisse der Erkrankung und Therapie reduzieren und die Wirksamkeit der Therapie verbessern kann.⁵⁰ Bei Patientinnen mit Brustkrebs wurden zudem Auswirkungen von sportlicher Aktivität auf das Überleben festgestellt.¹⁶

Um das Überleben sowie die Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Therapie zu beeinflussen, sollte das Training allerdings bereits während der Therapie stattfinden.

Die Studienlage zu sportlichem Training während der Krebstherapie ist heterogen. So konnte in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2016 lediglich durch aerobes Ausdauertraining nach der adjuvanten Therapie eine signifikante Reduktion von Fatigue festgestellt werden, während sich durch Ausdauertraining während der Therapie die Fatigue nicht signifikant reduzierte. Ein möglicher Grund

für fehlende Signifikanz während der Therapie ist eine durch Therapienebenwirkungen begründete reduzierte Adhärenz, so lag die Trainings-Adhärenz bei der Mehrzahl der Studien unter 80 %.⁵⁸

Für die Entstehung einer körperlichen Adaptation ist jedoch eine wiederholte Durchführung körperlichen Trainings nötig.⁵⁰

2.3.2. Mechanismen

Zu der Adaptation im Körper durch körperliches Training mit Krebspatienten gehört bei aerobem Ausdauertraining eine Verbesserung der Fitness und der Muskelkraft, eine Senkung der Lipidwerte und des C-reaktiven Proteins, von Insulin und Leptin.⁵⁰ Bei Krafttraining hingegen kommt es zwar zu einer stärkeren Muskeladaptation, allerdings bleiben Effekte auf Lipide, Inflammationsmarker und Hormone aus.⁵⁰

Das Erkennen und Abtöten von Tumorzellen durch das Immunsystem sowie die Unterdrückung einer Immunantwort durch die Tumorzellen spielen eine entscheidende Rolle bei der Prognose einer Krebserkrankung.⁵⁰ Bei Mäusen wurde eine erhöhte Tumorimmunogenität durch Sport gezeigt.⁵⁰ Sport kann dabei auf verschiedenen Wegen die Immunabwehr beeinflussen:

Zum einen erhöht Sport die Blutperfusion durch eine verstärkte sympathische Aktivität und es werden Immunzellen aktiviert.⁵⁹ Die Mobilisation von natürlichen Killerzellen und zytotoxischen T-Zellen ist dabei Epinephrin-abhängig, durch eine vermehrte Blutzirkulation wird der Tumor auch vermehrt infiltriert. Die Laktatspiegel in Malignomzellen sind aufgrund des beschleunigten Metabolismus erhöht, was vermutlich die Abtötung durch zytotoxische Immunzellen hemmt. Sport wirkt dieser Hemmung durch Regulation der Aktivität der Laktatdehydrogenase und Reduktion des Laktatspiegels innerhalb der Tumorzellen entgegen.⁵⁰

Außerdem werden Myokine freigesetzt. Diese wiederum können die Freisetzung immunregulierender Zytokine, insbesondere IL-6, IL-7 und IL-15, bewirken. Welche Rolle diese für die Immunantwort auf Tumorzellen haben ist allerdings nicht hinreichend geklärt.⁵⁰

Insgesamt werden durch die Freisetzung von Katecholaminen und Myokinen, die verstärkte sympathische Aktivität, erhöhte Durchblutung und Temperaturen, sowie den Scherstress der Tumorstoffwechsel und seine Homöostase belastet. Langfristig entstehen eine verbesserte Durchblutung des Tumors, erhöhte Immunogenität und Stoffwechselanpassungen, wodurch die Tumorprogression verlangsamt wird.⁵⁰

Sportliche Aktivität greift auch in den Metabolismus der Tumorzellen ein, so konnte ein Einfluss auf verschiedene Signalwege, die an Wachstum, Energiemetabolismus und Zellproliferation beteiligt sind, festgestellt werden.^{50,59}

Kynorenin, ein Metabolit des Tryptophanstoffwechsels, das die Blut-Hirn-Schranke überqueren kann, könnte ein Teil der Erklärung der Reduktion von tumorassoziierter Fatigue durch Sport darstellen. Es ist bei Krebspatienten mit Depression und tumorassoziierter Fatigue erhöht, wird in der Skelettmuskulatur metabolisiert und durch Sport wird das abbauende Enzym induziert.⁵⁰

2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

In dieser Arbeit werden die sekundären Endpunkte tumorassoziierte Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität einer randomisiert-kontrollierten Studie zur Linderung von Nebenwirkungen der Induktionschemotherapie akuter Leukämien und aggressiver Lymphome durch aeroben Ausdauersport untersucht.

Da bisherige Studien dies nicht ausreichend valide beantworten, soll folgenden Fragestellungen nachgegangen werden:

- Hat aerobes Ergometertraining während der Induktionstherapie akuter Leukämien und aggressiver Lymphome einen Einfluss auf die tumorassoziierte Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität?
- Wie hängen Angst, Depressivität, Schlafstörungen, körperliche Leistungsfähigkeit und Aktivität sowie der Hämoglobinwert mit der tumorassozierten Fatigue und Lebensqualität zu Beginn der Therapie zusammen?

Positive Effekte eines aeroben Ausdauertrainings konnten bei anderen Krebserkrankungen bereits belegt werden und durch das Training auf dem Fahrradergometer wird körperlicher Inaktivität im Rahmen des stationären Aufenthaltes entgegengewirkt. Deshalb ist ein positiver Trainingseffekt auf Fatigue und Lebensqualität auch bei Patienten mit akuten Leukämien und aggressiven Lymphomen während der Induktionstherapie zu erwarten. Angst, Depressivität, Schlafstörungen und ein reduzierter Hämoglobinwert könnten mit vermehrter tumorassoziierter Fatigue und reduzierter gesundheitsbezogener Lebensqualität zusammenhängen, während eine erhöhte körperliche Leistungsfähigkeit zu einer reduzierten tumorassozierten Fatigue und höherer gesundheitsbezogener Lebensqualität führen könnte. Diese Hypothesen sollen überprüft werden.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Für die Untersuchung der Auswirkungen eines aeroben Ausdauertrainings während der Induktionschemotherapie akuter Leukämien und aggressiver Lymphome wurde eine randomisiert-kontrollierte Studie mit 3 Gruppen durchgeführt. Neben der Interventionsgruppe, in der auf dem Fahrradergometer trainiert wurde, gab es eine aktive Kontrollgruppe, in der Mobilisations- und Dehnübungen, und eine passive Kontrollgruppe, in der keine Intervention durchgeführt wurde. Die Studie wurde am 09.09.2015 von der Ethikkommission bewilligt (Zeichen 15-161), am 31.08.2018 wurde ein Änderungsantrag bewilligt.

3.1.1. Rekrutierung

Die Patienten wurden von Mai 2016 bis Februar 2019 durch Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Onkologische Bewegungsmedizin in der Klinik 1 für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln rekrutiert.

Je zweimal pro Woche nahmen sie Kontakt zum Case Management und den Stationsärzten der hämatoonkologischen Stationen 15 und 16 auf, um neu aufgenommene Patienten mit passenden Krankheitsentitäten zu identifizieren. Diese wurden bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und die medizinische Unbedenklichkeit der Teilnahme mit den behandelnden Ärzten besprochen. Zu passenden Patienten erfolgte eine persönliche Kontaktaufnahme. Sie erhielten mündlich und schriftlich Informationen über Ablauf und Ziele der Studie, sowie die Datenverarbeitung. Eventuell auftretende Fragen wurden mündlich geklärt. Bei Interesse an der Studienteilnahme stimmten die Patienten nach einer Bedenkzeit durch eine Unterschrift zu. Die medizinische Unbedenklichkeitserklärung wurde durch die Unterschrift eines Stationsarztes festgehalten.

Die Zustimmung zur Teilnahme war freiwillig und die Patienten konnten diese jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit der Erstdiagnose einer malignen hämatoonkologischen Erkrankung, die mit aggressiven Hochdosis- oder Induktionsprotokollen oder mit Protokollen mit dem Therapieziel einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation therapiert wurden. Dazu gehörten insbesondere akute myeloische und lymphatische Leukämien, sowie aggressive Non-Hodkin Lymphome.

Ausschlusskriterien waren:

- Alter unter 18 Jahren
- eine ambulante Behandlung, welche eine regelmäßige Sportintervention nicht zulässt
- geplante Operationen
- bereits mehr als 7 Tage laufende Chemotherapie
- eine bereits absolvierte Induktions- oder Chemotherapie
- internistische und orthopädische Komorbiditäten, die eine Teilnahme an der Sportintervention nicht zulassen
- bestehende neurologische, neurodegenerative oder psychische Erkrankungen
- unzureichende Deutschkenntnisse
- die Teilnahme an der CASCADE- oder STOP-Studie

3.1.3. Gruppen und Interventionen

Die Randomisierung erfolgte durch die Software RITA (Randomisation In Treatment Arms) in eine der drei Gruppen: Interventions-, aktive oder passive Kontrollgruppe.

In der Interventions- und aktiven Kontrollgruppe sollten während des stationären Aufenthaltes im Rahmen der Induktionstherapie drei Interventionen pro Woche mit einer Dauer von jeweils 30 Minuten durchgeführt werden. Der Zeitraum erstreckte sich je nach Therapieschema und -verlauf über eine Dauer von ungefähr vier bis sechs Wochen.

In der Interventionsgruppe trainierten die Patienten unter Anleitung eines Bewegungstherapeuten auf dem Fahrradergometer. Nach fünf Minuten Aufwärmen bei 20 Watt fuhr der Patient 20 Minuten lang bei einer Herzfrequenz von 65 – 85 % der bei der Leistungsdiagnostik ermittelten maximalen Herzfrequenz, danach erneut fünf Minuten bei 20 Watt. Die Einhaltung der Trainingsintensität wurde mit einer Pulsuhr und dazugehörigem Brustgurt überprüft, auch der Blutdruck wurde gemessen.

Für die Durchführung dieses Trainings mussten folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- gutes körperliches Befinden des Patienten
- Hämoglobin > 7 g/dl
- Thrombozyten > 1000 / μ l
- Einverständnis des behandelnden Arztes
- keine diagnostischen oder therapeutischen Termine

Dies wurde anhand der Laborwerte sowie durch Absprache mit den Patienten und behandelnden Ärzten überprüft.

War eine dieser Voraussetzungen nicht erfüllt, führte der Patient statt des Trainings auf dem Fahrradergometer unter Anleitung Mobilisations- und Dehnungsübungen durch. Hatte der Patient zusätzlich Fieber oder eine laufende Infusion oder Transfusion, wurde die Bewegungseinheit durch eine Entspannungseinheit ersetzt. Diese konnte autogenes Training, progressive Muskelentspannung oder Imaginationstechniken beinhalten. Durch die unterschiedlichen Interventionsformen sollte eine Regelmäßigkeit der Interventionen gewährleistet werden, trotz eventuell auftretender therapie- und krankheitsbedingter Einschränkungen.

In der aktiven Kontrollgruppe führten die Patienten unter Anleitung Mobilisations- und Dehnübungen aus. Auch in dieser Gruppe ermöglichte eine Modifikation der Intervention zu einer Entspannungseinheit eine Durchführung bei fehlender Einwilligung der behandelnden Ärzte, Auftreten von Schwindel oder Fieber sowie einer laufenden Infusion oder Transfusion.

In der passiven Kontrollgruppe fand keine Intervention statt.

3.1.4. Testzeitpunkte

Die erste Testung, definiert als t_0 , erfolgte nach der Rekrutierung und Randomisierung vor der Intervention. Sie sollte möglichst vor der Chemotherapie erfolgen, spätestens jedoch innerhalb von 14 Tagen nach der ersten Chemotherapie. War dies nicht möglich, wurde der Patient wegen Zeitüberschreitung von der Studie ausgeschlossen. Zwischen Rekrutierung und erster Testung konnten für die Terminfindung einige Tage vergehen, da hierbei andere diagnostische oder therapeutische Termine berücksichtigt werden mussten. Im Anschluss an die erste Testung wurde dem Patienten das Ergebnis der Randomisierung mitgeteilt und er begann in der Interventions- oder aktiven Kontrollgruppe parallel zu der Induktionstherapie mit der Intervention.

Die zweite Testung, definiert als t_1 , fand nach Abschluss der Induktionstherapie und der Intervention statt, circa vier bis sechs Wochen nach t_0 . Im Anschluss wurde der Patient in der Regel entlassen.

Die dritte Testung, definiert als Zeitpunkt t_2 , fand zu Beginn der Konsolidierungstherapie statt, in diesem Rahmen erfolgte erneut die stationäre Aufnahme. Zwischen der zweiten und der dritten Testung vergingen in der Regel ein bis zwei Wochen, in diesem Zeitraum wurde keine Intervention durchgeführt.

Der Ablauf von Rekrutierung und Randomisierung, Intervention und Testungen kann schematisch der folgenden Abbildung entnommen werden:

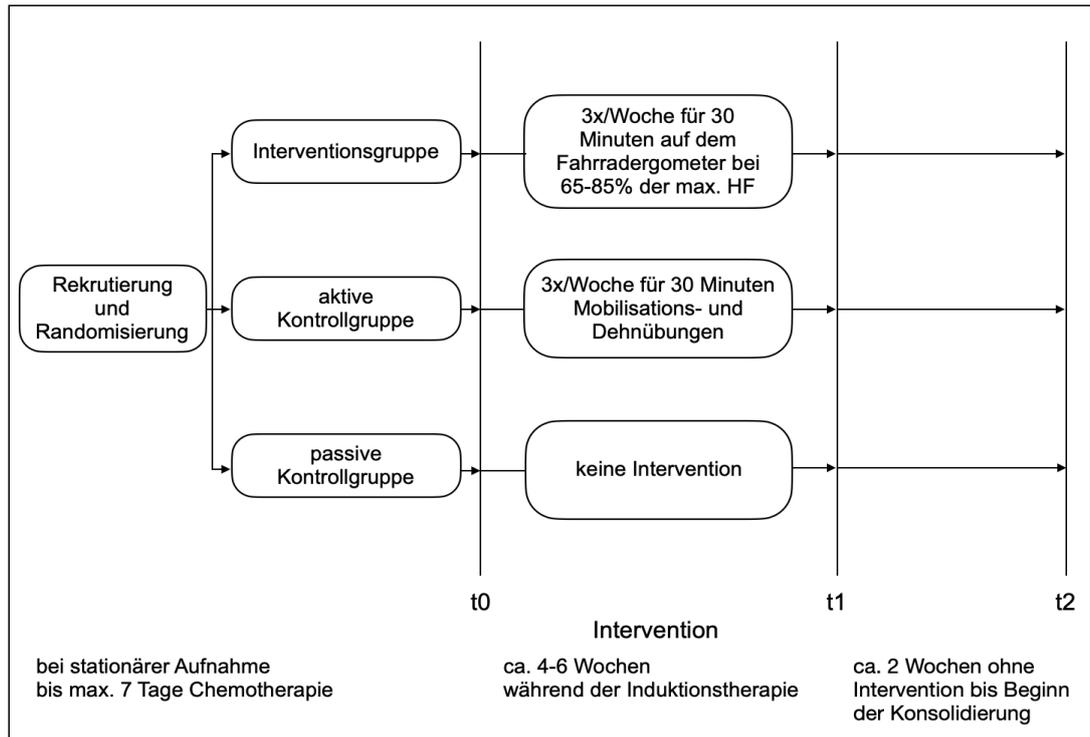


Abbildung 1. Studienablauf
t0: erster Testzeitpunkt, t1: zweiter Testzeitpunkt, t2: dritter Testzeitpunkt

3.1.5. Endpunkte und Messungen

Zu jedem Testzeitpunkt füllten die Patienten Fragebögen aus und durchliefen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen eine Kognitions- und eine Leistungsdiagnostik.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit tumorassoziierter Fatigue und gesundheitsbezogener Lebensqualität, sowie mit Depressivität, Angst, Schlaflosigkeit, körperlicher Leistungsfähigkeit, körperlicher Aktivität und Hämoglobinwert. Diese Parameter wurden durch Fragebögen und die Leistungsdiagnostik erfasst, deshalb ist die Kognitionsdiagnostik nicht Teil dieser Arbeit.

Zur Erfassung der Fatigue wurde der Fragebogen Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) genutzt. Er wurde 1995 entwickelt als multidimensionaler, kurzer Fragebogen, der keine somatischen Items erfasst. Gegenüber eindimensionalen Fragebögen, wie zum Beispiel einer einfachen visuellen Analog Skala, werden bei einer multidimensionalen Erfassung der Fatigue die Symptome der Patienten vollständiger erfasst. So kann sich ein Patient zum Beispiel nur physisch oder mental müde fühlen, ohne dass die jeweils andere Dimension betroffen ist.⁶⁰

Der Fragebogen besteht aus 20 Fragen, die auf einer Skala von 1 („ja, das trifft zu“) bis 5 („nein, das trifft nicht zu“) beantwortet werden. Dabei beziehen sich die Antworten auf die letzte Woche. Je vier Fragen werden einer der fünf Fatigue-Dimensionen General Fatigue, Physical Fatigue, Mental Fatigue, Reduced Activity und Reduced Motivation zugeordnet. Da die Fragen auf einer Skala von eins bis fünf beantwortet werden, können die Dimensionen jeweils einen Wert von 4 bis 20 annehmen. Der MFI-20 Fragebogen erfordert für die Bearbeitung circa 10 – 15 Minuten. Für die Auswertung ist zum Teil eine Umkodierung von Items notwendig, sodass ein hoher Punktwert ein hohes Ausmaß an Fatigue darstellt.^{11,61}

Die Validität und Reliabilität des Fragebogens für die Erfassung von Fatigue wurden bereits in verschiedenen Studien bestätigt.^{61,62}

In einer Studie an einer großen Zahl der US-Bevölkerung lagen bei den Gesunden der Mittelwert für General Fatigue bei 8,42; für Physical Fatigue bei 7,77; für Reduced Activity bei 6,76; für Reduced Motivation bei 6,82 sowie für Mental Fatigue bei 7,23.⁶¹

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (EORTC-QLQ-C30) in der aktuellen Version 3.0 verwendet. Dieser Fragebogen wurde zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt und mehrfach aktualisiert.⁶³ Der Fragebogen besteht aus 5 funktionellen Skalen und neun Symptomskalen sowie der Skala Global health status/Quality of life (QoL). In dieser Arbeit werden Global health status/QoL, die funktionellen Skalen Physical functioning und Emotional functioning sowie die Symptomskalen Fatigue und Insomnia (Schlaflosigkeit) berücksichtigt. Alle Fragen werden jeweils nur einer der Skalen zugeordnet. Es können Werte von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) angekreuzt werden, außer bei den beiden Fragen zu Global health status/QoL, hier können Werte von 1 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) angekreuzt werden. Bei den funktionellen Skalen sowie Global health status/QoL drückt eine hohe Punktzahl eine hohe Funktionalität bzw. Lebensqualität aus, bei den Symptomskalen viel Symptomatik.

Zur Auswertung wird bei den Skalen, die sich aus mehreren Fragen zusammensetzen, der Mittelwert gebildet. Alle Skalen werden dann linear transformiert.⁶³

Der Fragebogen Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) dient der Erfassung von Angst und Depressivität. Der Fragebogen ist relativ einfach und

schnell auszufüllen, er braucht für die Bearbeitung circa 2 – 5 Minuten, trotzdem ist die Validität im Vergleich mit anderen, meist längeren Fragebögen zur Erfassung von Angst und Depressionen, ausreichend.⁶⁴ Insbesondere für die Diagnose schwerer depressiver Störungen ist die Genauigkeit angemessen,⁶⁵ auch wenn er im Vergleich mit einem standardisierten diagnostischen Interview zum Screening auf eine Depression bei Krebspatienten limitiert ist.⁶⁵

Er besteht aus 14 Fragen, die auf einer Ordinalskala mit meistens, oft, gelegentlich und überhaupt nicht beantwortet werden können. Den Antworten wird ein Punktwert von 3 (meistens) bis 0 (überhaupt nicht) zugeordnet. Die Addition der Punktwerte ergibt in der Auswertung den Gesamtwert. Zusätzlich ergibt die Summe der Punktwerte von je sieben Fragen getrennte Werte für Angst und Depressionen.

Die körperliche Aktivität wurde mit folgenden Fragen evaluiert: „Wie schätzen Sie Ihr Aktivitätsniveau im Alltag, z. B. körperliche Aktivität im Beruf, Gartenarbeit, Fortbewegung zu Fuß oder mit dem Rad (Sport soll hier nicht berücksichtigt werden) bezogen auf die letzten 4 Wochen ein?“ und „Wie schätzen Sie Ihre sportliche Aktivität während der letzten 4 Wochen ein? Sportliche Aktivitäten sind Tätigkeiten, die das Ziel haben, sich zu bewegen, ohne dabei eine andere Intention zu verfolgen“. Die Patienten sollten ihr Aktivitätsniveau dabei mit einem Strich auf einem 10 cm langen schwarzen Balken ohne Skalierung von „wenig aktiv“ bis „sehr aktiv“ einschätzen. Für die Auswertung wurde der Abstand in Zentimetern von dem linken Ende des Balkens gemessen, sodass ein höherer Wert einer höheren Aktivität entspricht.

Als Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit wurden die Handkraft und die Leistung auf dem Fahrradergometer gewählt. Für die Leistungsdiagnostik mussten dieselben Voraussetzungen wie für das Ergometertraining erfüllt sein (s.S. 25) Zunächst wurde nach Anlegen des Brustgurtes mit der Pulsuhr nach 3 Minuten die Ruhe-Herzfrequenz ermittelt, sowie mittels Kapillarblutentnahme das Ruhelaktat bestimmt. Die Handkraft wurde im Sitzen durch einen hydraulischen Handkraftmesser ermittelt. Pro Seite erfolgten drei Messungen, woraus der Mittelwert für links und rechts errechnet wurde. Der Endwert für die Handkraft errechnet sich aus dem Mittelwert beider Seiten. Dann erfolgte orientiert an den Empfehlungen von Scharhag-Rosenberger zur Erhebung der Ausdauerleistungsfähigkeit bei onkologischen Patienten⁶⁶ die symptomlimitierte maximale Fahrradergometrie. Dazu beginnt der Patient nach 5 Minuten

Aufwärmen bei 20 Watt mit einer Frequenz von circa 60 – 80 Umdrehungen pro Minute zu treten. Jede Minute wird der Widerstand um 10 Watt erhöht bis zur Erschöpfung des Patienten, wobei am Ende der Minute jeweils die Herzfrequenz gemessen wird. Abbruchkriterien sind die subjektive Ausbelastung, Schwindel, Übelkeit, Atemnot, pektanginöse Beschwerden, Absinken der Trittfrequenz um ≥ 10 Umdrehungen pro Minute über 15 Sekunden und ein systolischer Blutdruck über 250 oder diastolisch über 110 mmHg. Am Testende und nach 3 Minuten wurde erneut die Herzfrequenz und der Laktatwert bestimmt. Für vergleichbare Werte der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde die maximal getretene Wattzahl der Patienten durch ihr Körpergewicht in Kilogramm dividiert.

3.2 Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 25 und 27. Die statistische Signifikanz wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Mit dem Shapiro-Wilk-Test wurde auf Normalverteilung getestet. In den unterschiedlichen Interventionsgruppen war die Normalverteilung meist nicht gegeben. Für die deskriptive Statistik wurden deshalb und auch aufgrund der niedrigen Fallzahlen in der Regel Median und Interquartilsabstand berichtet und für Gruppenunterschiede nicht-parametrisch getestet. Hierzu wurde für die ordinalen Variablen der Friedman-Test und für die metrischen Variablen der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Nach der deskriptiven Untersuchung der Drop outs, der Anzahl der Interventionen und der Patientencharakteristika wurde auf Unterschiede zwischen der gesamten Studienpopulation und den Patienten mit vollständiger Studienteilnahme getestet. Für eine vollständige Studienteilnahme war eine Teilnahme an 3 Testzeitpunkten und an einer ausreichenden Anzahl an Interventionen erforderlich. Die Patienten aus der Interventionsgruppe und der aktiven Kontrollgruppe sollten an mindestens 5 Trainingseinheiten teilnehmen, um den Einfluss der Sportintervention auf Fatigue und Lebensqualität auswerten zu können. So wurde bei einer durchschnittlichen Dauer der Intervention von 5 Wochen (je nach Therapieschema 4 – 6 Wochen) mindestens eine Einheit pro Woche durchgeführt. Patienten, die nicht an mindestens 5 Trainingseinheiten teilgenommen hatten, wurden bei der Untersuchung der Auswirkung der Interventionen auf Fatigue und Lebensqualität nicht berücksichtigt.

Nach der Untersuchung der Drop outs stellte sich heraus, dass die geplante Durchführung einer multifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen für die 3 Gruppen an den unterschiedlichen Testzeitpunkten nicht sinnvoll war. Deshalb wurde die Entwicklung der Mediane und Interquartilsabstände der Dimensionen des

MFI-Fragebogens und von Global health status/QoL, Physical Functioning, Emotional Functioning und Fatigue des EORTC-Fragebogens an den drei Testzeitpunkten deskriptiv analysiert und Trends beschrieben.

Für die Identifikation möglicher Einflussfaktoren auf Fatigue und Lebensqualität zu Beginn der Induktionschemotherapie wurden die Daten der gesamten Studienpopulation am Testzeitpunkt t0 untersucht. Nach der Errechnung der Lage- und Streumaße wurde der Datensatz bei fehlenden empfohlenen Grenzwerten für den MFI- und EORTC-Fragebogen jeweils anhand der Mediane in zwei Gruppen eingeteilt. Für diese Gruppen mit je hoher und niedriger Fatigue beziehungsweise Lebensqualität wurde auf Normalverteilung und auf Unterschiede zwischen den unabhängigen Gruppen getestet, dabei wurden als unabhängige Variablen Leistung auf dem Ergometer in Watt pro Kilogramm, Handkraft, Hämoglobinwert, Schlaflosigkeit, Angst, Depressivität, Alltagsaktivität und sportliche Aktivität berücksichtigt.

Schließlich wurde für General Fatigue und Global health status/QoL an t0 eine multiple lineare Regression errechnet. Die Voraussetzungen für eine lineare Regression wurden überprüft: Die Linearitätsannahme zwischen den stetigen Kovariaten und dem Outcome wurde mittels polynomialer Transformation bestätigt. Die Homoskedastizität wurde graphisch überprüft. Eine Autokorrelation wurde mittels Durbin-Watson und Multikollinearität mittels Varianzinflationsfaktor ausgeschlossen.

4. Ergebnisse

4.1 Drop outs

72 Probanden wurden für die Studie rekrutiert und je 24 in die Interventionsgruppe, die aktive und die passive Kontrollgruppe randomisiert.

Die Anzahl der rekrutierten, getesteten und ausgeschiedenen Patienten, sowie die Gründe für ein Ausscheiden und ihre Verteilung auf die Interventionsgruppen können detailliert der folgenden Abbildung entnommen werden:

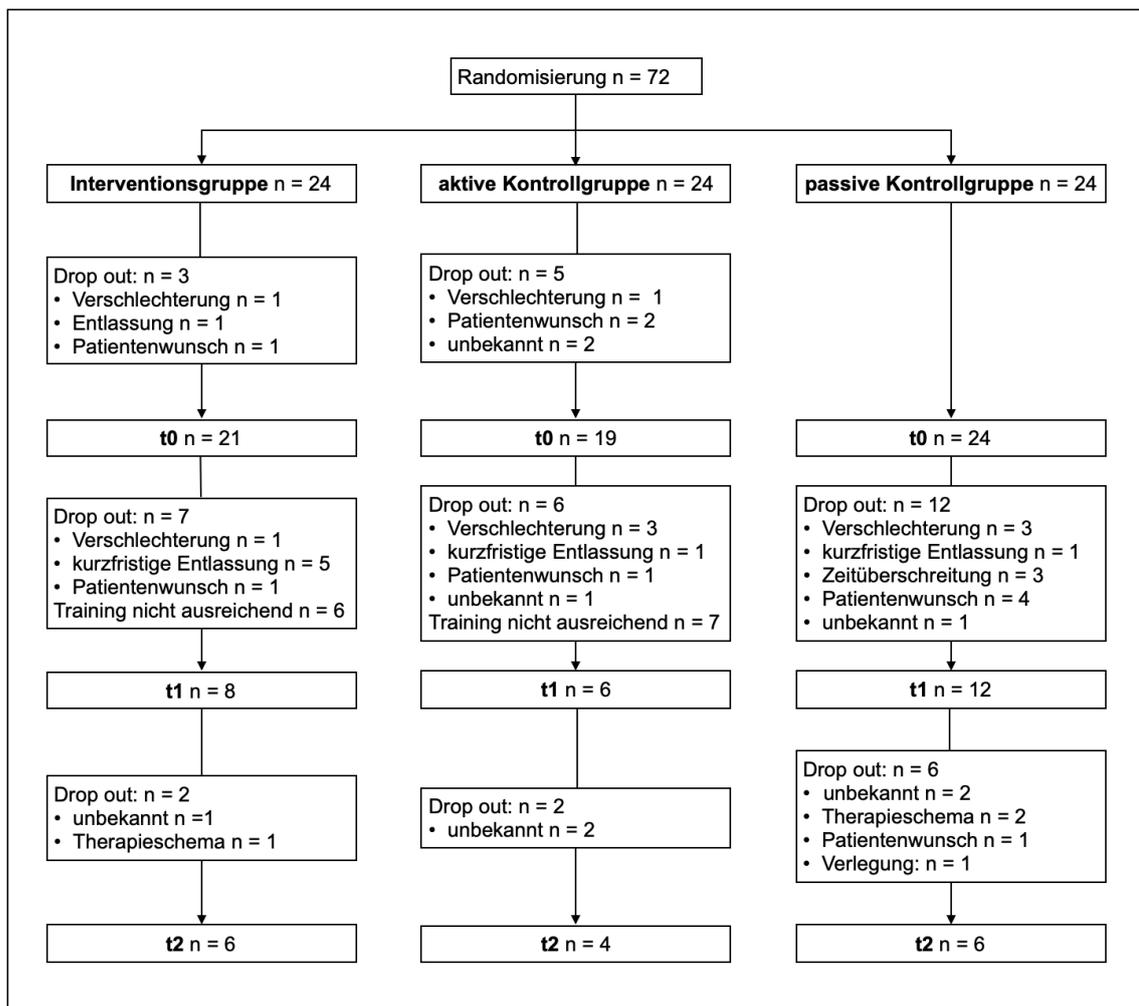


Abbildung 2. Drop outs
n: Anzahl, t0: erster Testzeitpunkt, t1: zweiter Testzeitpunkte, t2: dritter Testzeitpunkt

Ein Patient entschied sich nach vorheriger Zustimmung vor Ausfüllung der Patientencharakteristika gegen eine weitere Studienteilnahme, sodass von ihm keine Daten vorliegen. 7 weitere Patienten schieden vor der t0 Testung aus, 25 Patienten zwischen t0 und t1 und 10 Patienten zwischen t1 und t2. Bei 3 dieser Patienten wurde aufgrund einer kurzfristigen Entlassung t1 nicht, aber t2 und eine ausreichende Anzahl Interventionen durchgeführt. Zusätzlich wurden 13 Patienten mit weniger als

5 Trainingseinheiten von der Auswertung der Auswirkung der Sportintervention auf die Entwicklung von Fatigue und Lebensqualität ausgeschlossen. Hinderungsgründe für die Durchführung von Trainingseinheiten waren, dass die Bedingungen für ein Ergometer- oder Mobilisationstraining nicht erfüllt waren, Besuch der Patienten, sowie die Entscheidung der Patienten gegen eine Teilnahme am Training.

Zu den Verschlechterungen der gesundheitlichen Situation gehörten Infektionen und Blutbildverschlechterungen, aufgrund derer häufig eine Verlegung auf die Intermediate Care- oder Intensiv-Station oder eine Isolation notwendig war. In diesem Fall konnten daher keine weiteren Interventionen oder Testungen durchgeführt werden. Änderungen des Therapieschemas führten bei einigen Patienten zu einem Ausscheiden vor t2. Da sie bereits auf die Knochenmarkstransplantations-Station aufgenommen wurden, war keine Testung mehr möglich.

Insgesamt durchliefen also 16 Patienten alle drei Testzeitpunkte und eine ausreichende Anzahl an Trainingseinheiten, davon 6 aus der Interventionsgruppe, 4 aus der aktiven und 6 aus der passiven Kontrollgruppe.

4.2 Anzahl der Interventionen

Von 20 Patienten aus der Interventionsgruppe wurde die Trainingshäufigkeit erfasst. Sie führten durchschnittlich 3,8 ($SD = 3,4$) Einheiten auf dem Fahrradergometer, 1,1 Mobilisationseinheiten ($SD = 1,2$) und 0,7 Entspannungseinheiten ($SD = 1,2$) durch. Hierbei muss beachtet werden, dass 6 dieser Patienten während des Interventionszeitraumes die Studienteilnahme beendeten und lediglich bei 6 Patienten ausschließlich die geringe Trainingshäufigkeit der Grund für den Ausschluss von der Auswertung war.

Die Häufigkeiten der Anzahl der Einheiten auf dem Fahrradergometer kann der folgenden Graphik entnommen werden:

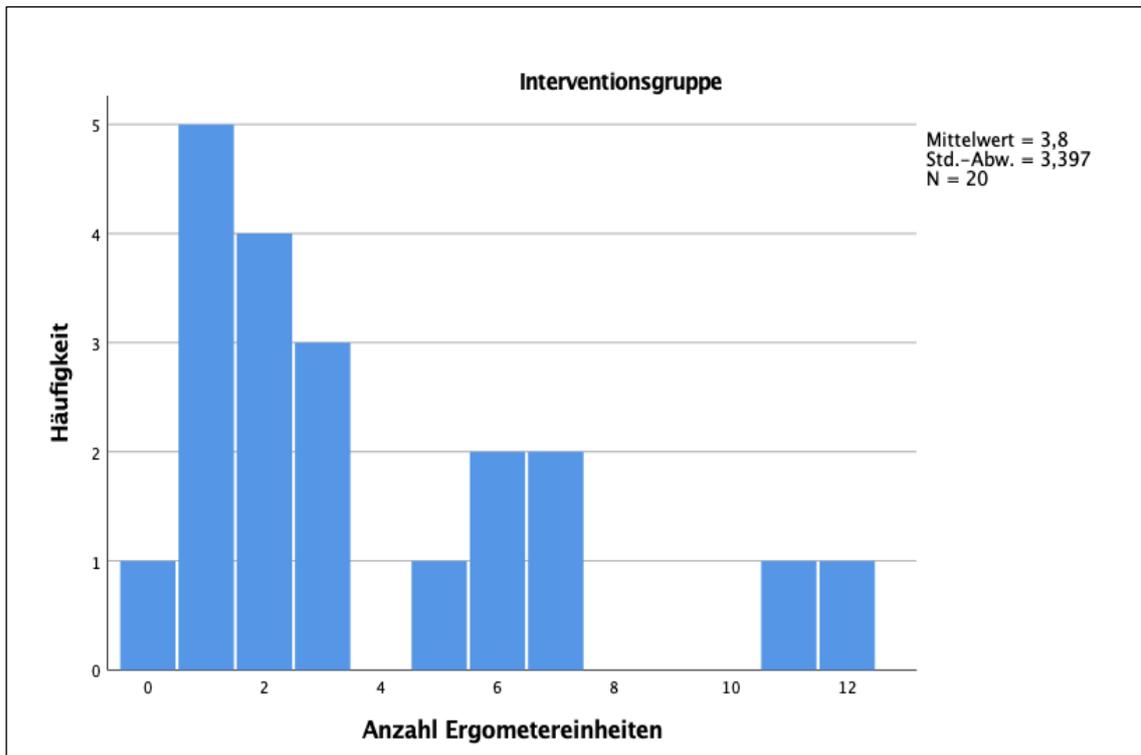


Abbildung 3. Anzahl der Trainingseinheiten auf dem Fahrradergometer in der Interventionsgruppe

Die 6 Patienten, die bei der Auswirkung der Sportintervention berücksichtigt wurden, führten in der Interventionsgruppe durchschnittlich 7,7 Einheiten auf dem Fahrradergometer ($SD = 3,3$; $Median = 7,0$; $IQR = 6,0$), 1,5 Mobilisations- ($SD = 1,0$; $Median = 1,5$; $IQR = 1,5$) und 1,0 Entspannungseinheiten ($SD = 1,3$; $Median = 0,5$; $IQR = 2,3$) durch. Die Trainingshäufigkeit der einzelnen Patienten kann der folgenden Tabelle entnommen werden:

Tabelle 1. Anzahl der unterschiedlichen Trainingseinheiten der Patienten aus der Interventionsgruppe mit ausreichend Einheiten

Patient	Ergometer	Mobilisation	Entspannung
11	6	0	0
21	11	1	0
37	3	2	3
49	12	1	2
53	7	3	1
66	7	2	0

Von 19 Patienten aus der aktiven Kontrollgruppe wurde die Anzahl der Trainingseinheiten erfasst. Sie führten durchschnittlich 3,5 ($SD = 2,8$) Mobilisations- und 1,4 Entspannungseinheiten ($SD = 2,2$) durch. 6 der Patienten beendeten während des Interventionszeitraumes die Studienteilnahme. Bei 7 Patienten waren zu wenig Interventionen der Grund für den Ausschluss von der Auswertung.

Die Häufigkeit der Mobilisationseinheiten in der aktiven Kontrollgruppe kann der folgenden Graphik entnommen werden:

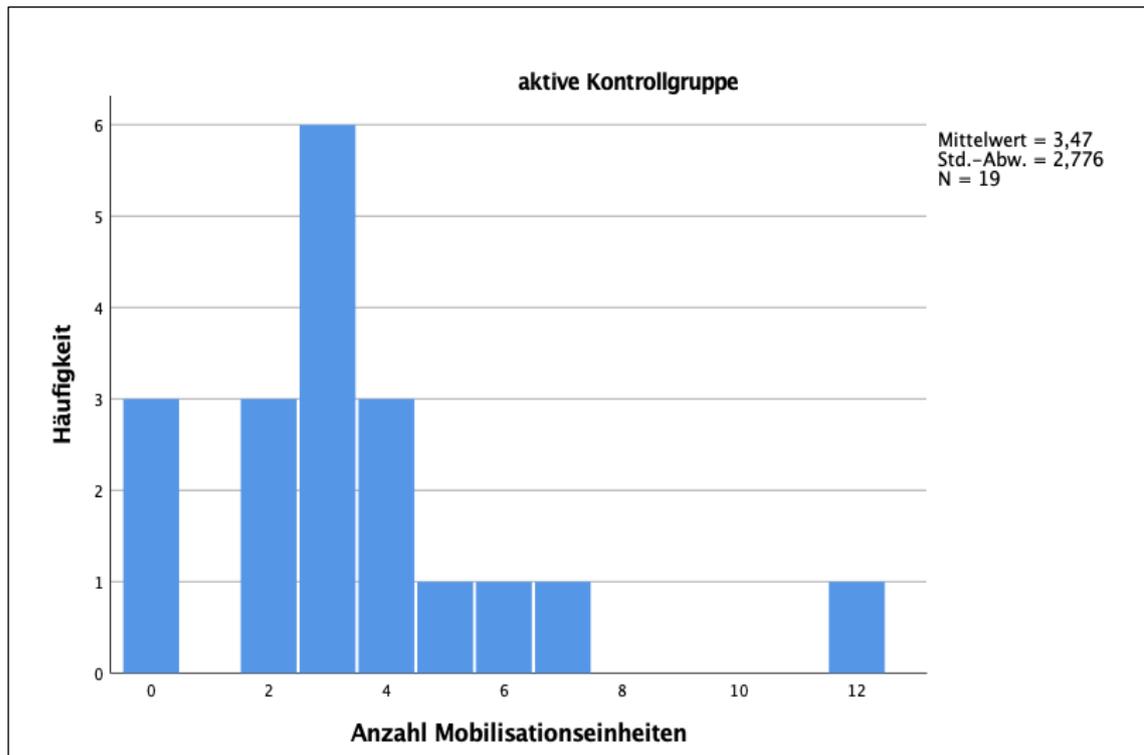


Abbildung 4. Anzahl der Mobilisationseinheiten in der aktiven Kontrollgruppe

Die 4 Patienten aus der aktiven Kontrollgruppe mit ausreichend Interventionen nahmen an durchschnittlich 7,0 Mobilisations- ($SD = 3,7$; $Median = 6,5$; $IQR = 7,0$) und 3,3 Entspannungseinheiten ($SD = 3,0$; $Median = 3,0$; $IQR = 5,8$) teil. Hierbei stellte sich die Teilnahme der einzelnen Patienten folgendermaßen dar:

Tabelle 2. Anzahl der unterschiedlichen Trainingseinheiten der Patienten aus der aktiven Kontrollgruppe mit ausreichend Einheiten

Patient	Mobilisation	Entspannung
20	3	7
27	6	2
42	12	4
52	7	0

4.3 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika von 71 Patienten wurden erfasst, hiervon waren 52 % männlich und 48 % weiblich. Das mittlere Alter betrug 47,9 ($SD = 15,8$) Jahre und der Body-Mass-Index (BMI) lag bei einem Mittelwert von 26,3 kg/m^2 ($SD = 3,8$). 70 % der Patienten hatten eine akute myeloische Leukämie, 18 % eine akute lymphatische Leukämie und 11 % ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom.

Die 16 Patienten, die die Studie vollständig durchliefen, waren je zur Hälfte männlich und weiblich, 62,5 % hatten eine akute myeloische Leukämie, 25 % eine akute lymphatische Leukämie und 12,5 % ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom. Mit einem durchschnittlichen Alter von 50,1 ($SD = 9,9$) Jahren und einem BMI von 26,2 ($SD = 3,3$) kg/m^2 unterschieden sie sich nicht signifikant von der Gesamtpopulation. (Alter: $U(16,53) = 377$ $p = ,504$; BMI: $U(14,49) = 343$ $p = 1$)

Bei der Verteilung dieser Patienten auf die Interventionsgruppen war die Geschlechterzusammensetzung der aktiven und passiven Kontrollgruppe nicht ausgeglichen und die Häufigkeit der Diagnosen war in der aktiven Kontrollgruppe mit je nur einem Patienten mit AML und ALL und 2 Patienten mit einem NHL auffällig.

Die genaue Verteilung der Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation sowie der Patienten mit vollständiger Studienteilnahme in den Interventionsgruppen können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 3. Patientencharakteristika der Studienpopulation und der Patienten mit vollständiger Studienteilnahme in den randomisierten Gruppen

		Studien- population	Interventions- gruppe	Aktive KG	Passive KG
	n	71	6	4	6
Geschlecht [n (%)]	männlich	37 (52)	3 (50)	3 (75)	2 (33)
	weiblich	34 (48)	3 (50)	1 (25)	4 (67)
Diagnose [n (%)]	AML	50 (70)	4 (67)	1 (25)	5 (83)
	ALL	13 (18)	2 (33)	1 (25)	1 (17)
	NHL	8 (11)	0	2 (50)	0
Alter [Jahre]	Median (IQR)	49,0 (20,5)	53,5 (8,0)	48,0 (29,8)	48,5 (9,5)
BMI [kg/m^2]	Median (IQR)	25,8 (4,3)	26,0 (7,7)	24,4 (4,3)	27,1 (5,1)

KG: Kontrollgruppe, n: Anzahl, BMI: Body-Mass-Index, AML: akute myeloische Leukämie, ALL: akute lymphatische Leukämie, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, IQR: Interquartilsabstand

4.4 Fatigue und Lebensqualität zu Beginn der Induktionstherapie

4.4.1. Deskriptive Statistik MFI-20 Fragebogen an t0

Der MFI-20 Fragebogen wurde am ersten Testzeitpunkt von 64 Patienten ausgefüllt, wobei ein Patient die Fragen zu Reduced Activity nicht vollständig ausfüllte. Die Lage- und Streumaße der fünf Fatigue-Dimensionen können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 4. Deskriptive Statistik des MFI-20 Fragebogens an t0

	Mittelwert	(SD)	Median	(IQR)	n
General Fatigue	13,4	(3,8)	14,0	(11,0-16,0)	64
Physical Fatigue	13,8	(3,8)	14,0	(11,3-16,0)	64
Reduced Activity	13,5	(4,1)	14,0	(12,0-16,0)	63
Reduced Motivation	8,9	(3,2)	9,0	(6,0-11,0)	64
Mental Fatigue	9,8	(4,0)	10,0	(6,3-13,0)	64

SD: Standardabweichung, IQR: Interquartilsabstand, n: Anzahl

Da General Fatigue später in die lineare Regression eingeht, wird die Verteilung im Folgenden graphisch dargestellt:

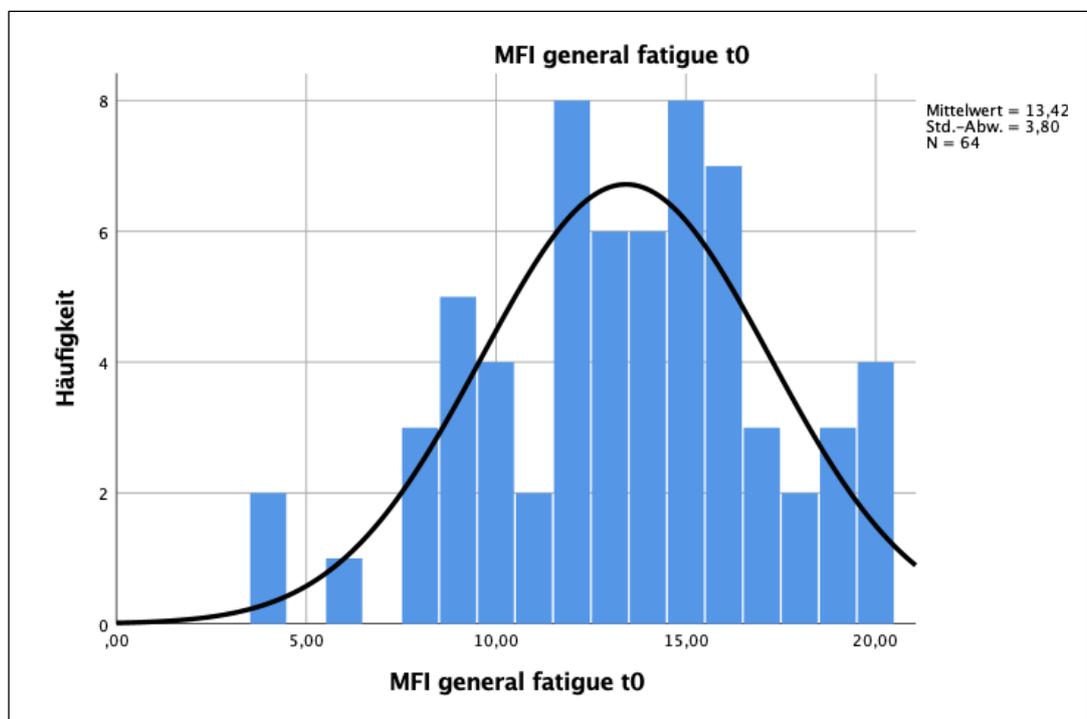


Abbildung 5. Häufigkeiten General Fatigue der Studienpopulation an t0

Für General Fatigue kann Normalverteilung und Varianzhomogenität (Hartley-Test auf Varianzgleichheit: $F = 1,12$ $p = ,271$) angenommen werden. Die Patienten der Studienpopulation ($M = 13,4$ $SD = 3,8$ $n = 64$) haben signifikant mehr

General Fatigue an t0 ($t(284) = 9,65$ $p < ,001$) als eine Population gesunder US-Bürger ($M = 8,4$ $SD = 3,6$ $n = 222$).

4.4.2. Deskriptive Statistik EORTC-QLQ-C30-Fragebogen an t0

Der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen wurde am ersten Testzeitpunkt von 64 Patienten ausgefüllt, wobei einige Patienten nicht alle Fragen vollständig beantworteten. Mittelwert und Standardabweichung sowie Median und Interquartilsabstand der unterschiedlichen Subskalen können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 5. Deskriptive Statistik der untersuchten Subskalen des EORTC-Fragebogens an t0

	Mittelwert	(SD)	Median	(IQR)	n
Global health status/QoL	41,3	(26,9)	37,5	(25,0-64,6)	64
Physical Functioning	70,6	(25,8)	80,0	(53,3-93,3)	62
Emotional Functioning	52,1	(27,4)	50,0	(25,0-72,9)	64
Fatigue	61,5	(31,2)	55,6	(33,3-88,9)	63

SD: Standardabweichung, IQR: Interquartilsabstand, n: Anzahl

Da Global health status/QoL später in der linearen Regression genauer betrachtet wird, sind die Häufigkeiten detailliert in folgender Grafik dargestellt.

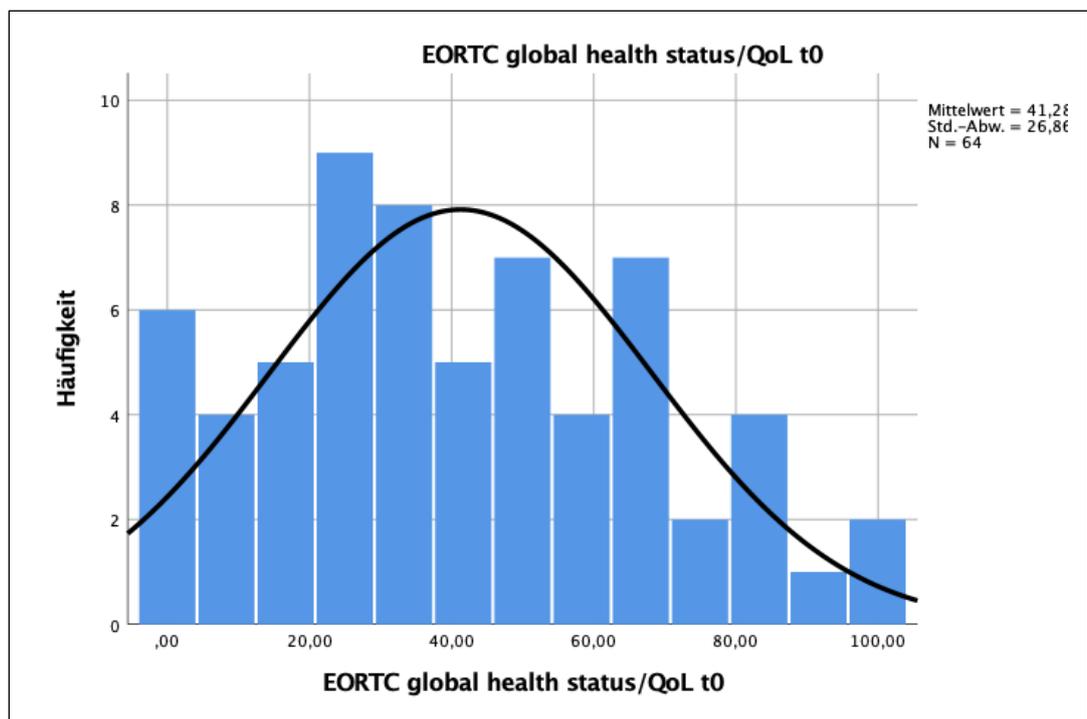


Abbildung 6. Häufigkeiten Global health status/QoL der Studienpopulation an t0

4.4.3. Korrelation von Fatigue und Lebensqualität zu Beginn der Induktionstherapie

Alle Dimensionen des MFI-20-Fragebogens korrelieren signifikant mit Global health status/QoL. Je höher die Fatigue, desto niedriger die Lebensqualität. Bei den Dimensionen General Fatigue, Physical Fatigue und Reduced Activity handelt es sich nach Cohen um einen starken, bei Reduced Motivation und Mental Fatigue um einen mittelstarken Effekt.

Die Korrelationskoeffizienten nach Pearson, Signifikanzniveaus und Fallzahlen können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 6. Korrelation der Dimension des MFI-Fragebogens mit Global health status/QoL

	r	p	Fallzahlen
General Fatigue	-,609	< ,001	64
Physical Fatigue	-,591	< ,001	63
Reduced Activity	-,552	< ,001	64
Reduced Motivation	-,460	< ,001	64
Mental Fatigue	-,361	,003	64

r: Korrelationskoeffizient nach Pearson

Die Korrelation von General Fatigue und Global health status/QoL stellt sich graphisch folgendermaßen dar:

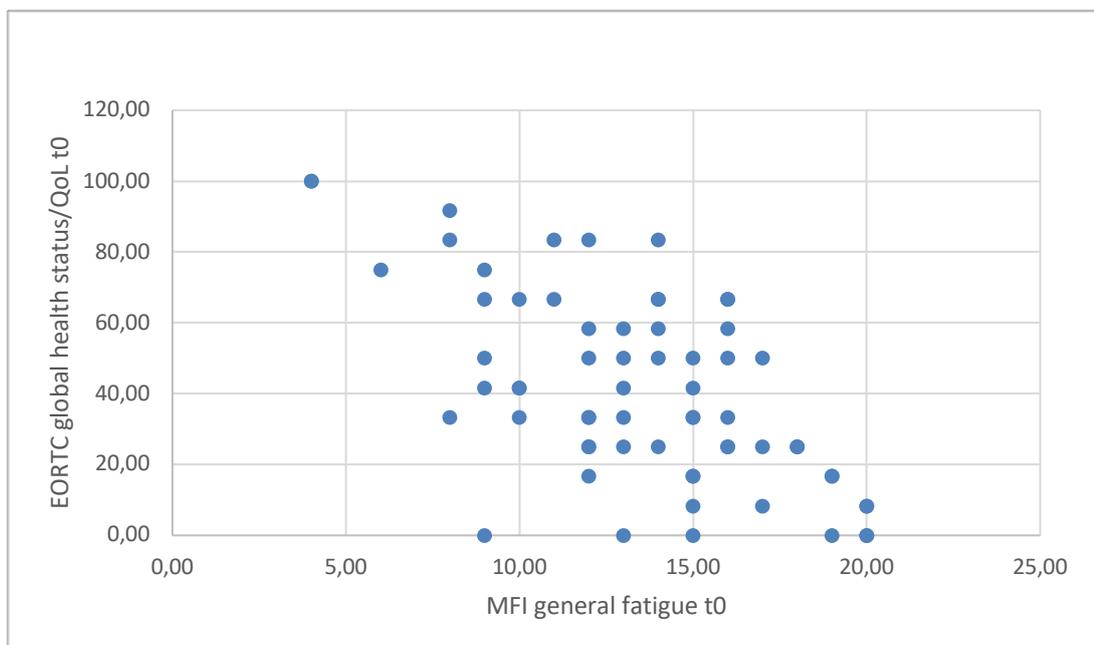


Abbildung 7. Korrelation zwischen Global health status/QoL und General Fatigue

4.5 Analyse möglicher Einflussfaktoren auf Fatigue und Lebensqualität zu Beginn der Induktionstherapie

4.5.1. Verteilung unabhängiger Variablen bei Patienten mit unterschiedlich starker Fatigue an t₀

Für den Vergleich der Verteilungen der unabhängigen Variablen bei Patienten mit wenig und stark ausgeprägter Fatigue wurde für die nominalskalierten Variablen Geschlecht und Diagnose der exakte Test nach Fisher verwendet und die 2-seitige Signifikanz angegeben, da für die Diagnose die erwartete Häufigkeit in mehr als 20 % der Kategorien unter 5 liegt. Für die metrischen Variablen wurde, aufgrund der nicht für alle Variablen in allen Gruppen gegebenen Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben und die asymptotische Signifikanz berechnet.

General Fatigue war bei 27 Patienten zu Beginn der Induktionstherapie stärker ausgeprägt als der Median von 14,0 (*IQR* 11,0 – 16,0).

Der exakte Test nach Fisher ergab einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Diagnosen der Patienten ($p = ,003$): Der Anteil der Patienten mit einer ALL ist bei den Patienten mit mehr Fatigue erhöht, während keine Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom vertreten sind.

Der Mann-Whitney U-Test ergab folgende signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen: Die Patienten mit einem höheren Ausmaß an General Fatigue waren auf dem Ergometer weniger leistungsfähig ($U(37,27) = 193$; $p = ,041$), gaben mehr Schlaflosigkeit ($U(37,26) = 670,5$; $p = ,006$) und Depressivität an ($U(37,27) = 695$; $p = ,008$), hatten einen niedrigeren Hämoglobinwert ($U(31,23) = 189$; $p = ,003$) und eine niedrigere Alltagsaktivität in den letzten 4 Wochen ($U(37,26) = 306$; $p = ,015$).

Die Verteilungen der unabhängigen Variablen für die Patienten der Gesamtpopulation sowie für die anhand des Medians der General Fatigue gebildeten Gruppen und die Ergebnisse der durchgeführten statistischen Tests können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 7. Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter General Fatigue

		Total Sample	General Fatigue		p
			≤14,0	>14,0	
Geschlecht [N (%)]	N	71	37	27	
	Männer	37 (52)	22 (59)	12 (44)	,312
	Frauen	34 (48)	15 (41)	15 (56)	
Diagnose [N (%)]	AML	50 (70)	26 (70)	18 (67)	,003
	ALL	13 (18)	3 (8)	9 (33)	
	NHL	8 (11)	8 (22)	0	
Alter [Jahre]	n	69	37	26	
	Median (IQR)	49,0 (20,5)	49,0 (21,0)	47,0 (23,5)	,706
BMI [kg/m ²]	n	63	36	26	
	Median (IQR)	25,8 (4,3)	25,9 (4,1)	25,5 (6,5)	,960
Handkraft [kg]	n	55	30	23	
	Median (IQR)	33,7 (19,2)	36,5 (19,5)	30,3 (21,1)	,258
Ergometer [Watt/kg]	n	52	28	21	
	Median (IQR)	1,1 (0,7)	1,2 (0,7)	0,9 (0,7)	,041
Hämoglobin [g/dl]	n	56	31	23	
	Median (IQR)	8,3 (2,3)	9,1 (3,2)	7,9 (1,6)	,003
EORTC Insomnia	n	63	37	26	
	Median (IQR)	66,7 (66,7)	33,3 (66,7)	66,7 (41,7)	,006
HADS Angst	n	64	37	27	
	Median (IQR)	7,0 (5,0)	6,0 (5,5)	8,0 (7,0)	,098
HADS Depressivität	n	64	37	27	
	Median (IQR)	5,0 (5,0)	4,0 (4,5)	7,0 (10,0)	,008
tägliche Aktivität letzte 4 Wochen	n	63	37	26	
	Median (IQR)	4,1 (4,8)	5,7 (5,5)	3,4 (3,3)	,015
sportliche Aktivität letzte 4 Wochen	n	62	36	26	
	Median (IQR)	2,4 (3,6)	3,1 (3,5)	2,2 (2,4)	,063

N: Anzahl, BMI: Body-Mass-Index, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, IQR: Interquartilsabstand

Physical Fatigue lag bei einem Median von 14,0 (IQR 11,3 – 16,0), 29 Patienten hatten eine stärker ausgeprägte körperliche Fatigue.

Bei den Patienten mit mehr körperlicher Fatigue war die Leistungsfähigkeit auf dem Ergometer statistisch signifikant niedriger ($U(25,24) = 160,5; p = ,005$), sowie die Schlaflosigkeit ($U(35,28) = 682,5; p = ,017$) und die Depressivität erhöht ($U(35,29) = 709; p = ,006$).

In der folgenden Tabelle sind die Verteilungen der unabhängigen Variablen für die anhand des Medians der Physical Fatigue gebildeten Gruppen und die Ergebnisse der durchgeführten statistischen Tests dargestellt.

Tabelle 8. Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Physical Fatigue

		Total Sample	Physical Fatigue		p
			≤14,0	>14,0	
	N	71	35	29	
Geschlecht [N (%)]	Männer	37 (52)	17 (49)	17 (59)	,460
	Frauen	34 (48)	18 (51)	12 (41)	
Diagnose [N (%)]	AML	50 (70)	25 (71)	19 (66)	,183
	ALL	13 (18)	4 (11)	8 (28)	
	NHL	8 (11)	6 (17)	2 (7)	
Alter [Jahre]	n	69	35	28	,361
	Median (IQR)	49,0 (20,5)	50,0 (18,0)	45,5 (28,0)	
BMI [kg/m ²]	n	63	34	28	,326
	Median (IQR)	25,8 (4,3)	25,7 (4,4)	26,3 (5,7)	
Handkraft [kg]	n	55	28	25	,776
	Median (IQR)	33,7 (19,2)	34,8 (19,1)	30,7 (20,3)	
Ergometer [Watt/kg]	n	52	25	24	,005
	Median (IQR)	1,1 (0,7)	1,3 (0,8)	0,9 (0,6)	
Hämoglobin [g/dl]	n	56	30	24	,119
	Median (IQR)	8,3 (2,3)	8,6 (2,6)	8,1 (1,9)	
EORTC Insomnia	n	63	35	38	,005
	Median (IQR)	66,7 (66,7)	33,3 (66,67)	66,7 (58,3)	
HADS Angst	n	64	35	29	,617
	Median (IQR)	7,0 (5,0)	7,0 (4,0)	7,0 (7,5)	
HADS Depressivität	n	64	35	29	,006
	Median (IQR)	5,0 (5,0)	4,0 (4,0)	7,0 (8,5)	
tägliche Aktivität letzte 4 Wochen	n	63	35	28	,084
	Median (IQR)	4,1 (4,8)	5,1 (5,7)	3,4 (4,4)	
sportliche Aktivität letzte 4 Wochen	n	62	34	28	,087
	Median (IQR)	2,4 (3,6)	3,2 (4,0)	2,3 (2,4)	

N: Anzahl, BMI: Body-Mass-Index, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, IQR: Interquartilsabstand

Reduced Activity lag bei einem Median von 14,0 (IQR 12,0 – 16,0), 26 Patienten gehörten zu der Gruppe mit einer stärker reduzierten Aktivität.

Diese hatten eine signifikant niedrigere sportliche Aktivität in den letzten 4 Wochen ($U(37,24) = 293,5; p = ,026$).

Die Verteilungen der unabhängigen Variablen für die Patienten der Gesamtpopulation sowie für die anhand des Medians von Reduced Activity gebildeten Gruppen und die Ergebnisse der statistischen Tests können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 9. Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedliche ausgeprägter Reduced Activity

		Total Sample	Reduced Activity		p
			≤14,0	>14,0	
	N	71	37	26	
Geschlecht [N (%)]	Männer	37 (52)	19 (51)	15 (58)	,798
	Frauen	34 (48)	18 (49)	11 (42)	
Diagnose [N (%)]	AML	50 (70)	25 (68)	18 (69)	1,000
	ALL	13 (18)	7 (19)	5 (19)	
	NHL	8 (11)	5 (14)	3 (12)	
Alter [Jahre]	n	69	36	26	,819
	Median (IQR)	49,0 (20,5)	48,0 (16,8)	47,0 (32,8)	
BMI [kg/m ²]	n	63	36	25	,613
	Median (IQR)	25,8 (4,3)	26,0 (5,1)	25,3 (3,6)	
Handkraft [kg]	n	55	31	22	,685
	Median (IQR)	33,7 (19,2)	33,7 (18,3)	32,3 (20,0)	
Ergometer [Watt/kg]	n	52	29	20	,203
	Median (IQR)	1,1 (0,7)	1,2 (0,8)	1,0 (0,6)	
Hämoglobin [g/dl]	n	56	30	24	,374
	Median (IQR)	8,3 (2,3)	8,4 (2,5)	8,1 (2,3)	
EORTC Insomnia	n	63	37	25	,462
	Median (IQR)	66,7 (66,7)	66,67 (50,0)	66,7 (83,3)	
HADS Angst	n	64	37	26	,097
	Median (IQR)	7,0 (5,0)	7,0 (5,5)	6,0 (7,0)	
HADS Depressivität	n	64	37	26	,264
	Median (IQR)	5,0 (5,0)	5,0 (4,5)	6,0 (8,0)	
tägliche Aktivität letzte 4 Wochen	n	63	37	25	,080
	Median (IQR)	4,1 (4,8)	5,1 (4,6)	3,2 (5,2)	
sportliche Aktivität letzte 4 Wochen	n	62	37	24	,026
	Median (IQR)	2,4 (3,6)	2,8 (2,8)	1,4 (3,0)	

N: Anzahl, BMI: Body-Mass-Index, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, IQR: Interquartilsabstand

Für Reduced Motivation lag der Median der Patienten bei 9,0 (IQR 6,0 – 11,0), 25 Patienten hatten eine stärker reduzierte Motivation.

Im exakten Fisher Test unterschied sich die Verteilung der Diagnosen bei diesen Patienten signifikant ($p = ,023$): Die Patienten mit stärker reduzierter Motivation hatten häufiger eine AML oder ALL, keiner der Patienten hatte ein NHL.

Der Mann-Whitney-U-Test ergab bei den Patienten mit stärker reduzierter Motivation eine geringere Leistungsfähigkeit auf dem Ergometer ($U(30,19) = 159$; $p = ,010$), mehr Depressivität ($U(39,25) = 688,5$; $p = ,005$) und eine niedrigere Alltagsaktivität ($U(39,24) = 290,5$; $p = ,012$).

Der Vergleich der Verteilung aller unabhängigen Variablen in den beiden Gruppen ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 10. Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Reduced Motivation

		Total Sample	Reduced Motivation		
			≤9,0	>9,0	p
	N	71	39	25	
Geschlecht [N (%)]	Männer	37 (52)	22 (56)	12 (48)	,610
	Frauen	34 (48)	17 (44)	13 (52)	
Diagnose [N (%)]	AML	50 (70)	26 (67)	18 (72)	,023
	ALL	13 (18)	5 (13)	7 (28)	
	NHL	8 (11)	8 (21)	0	
Alter [Jahre]	n	69	38	25	,838
	Median (IQR)	49,0 (20,5)	48,0 (20,5)	49,0 (25,0)	
BMI [kg/m ²]	n	63	37	25	,100
	Median (IQR)	25,8 (4,3)	25,7 (4,5)	27,0 (6,4)	
Handkraft [kg]	n	55	33	20	,521
	Median (IQR)	33,7 (19,2)	34,0 (18,2)	30,3 (19,6)	
Ergometer [Watt/kg]	n	52	30	19	,010
	Median (IQR)	1,1 (0,7)	1,3 (0,8)	0,9 (0,4)	
Hämoglobin [g/dl]	n	56	34	20	,147
	Median (IQR)	8,3 (2,3)	8,6 (3,5)	8,1 (1,0)	
EORTC Insomnia	n	63	39	24	,205
	Median (IQR)	66,7 (66,7)	33,3 (66,7)	66,7 (33,3)	
HADS Angst	n	64	39	25	,934
	Median (IQR)	7,0 (5,0)	7,0 (5,0)	6,0 (7,5)	
HADS Depressivität	n	64	39	25	,005
	Median (IQR)	5,0 (5,0)	4,0 (4,0)	7,0 (6,5)	
tägliche Aktivität letzte 4 Wochen	n	63	39	24	,012
	Median (IQR)	4,1 (4,8)	5,5 (5,2)	3,1 (3,4)	
sportliche Aktivität letzte 4 Wochen	n	62	39	23	,078
	Median (IQR)	2,4 (3,6)	2,8 (3,9)	2,3 (2,6)	

N: Anzahl, BMI: Body-Mass-Index, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, IQR: Interquartilsabstand

30 Patienten gaben mehr Mental Fatigue an als der Median von 10,0 (IQR 6,3 – 13,0) an.

Die Patienten mit mehr mentaler Fatigue hatten signifikant mehr Angst ($U(34,30) = 663$; $p = ,039$) und Depressivität ($U(34,30) = 663$; $p = ,038$), sowie eine niedrigere Alltagsaktivität in den letzten 4 Wochen ($U(33,30) = 310$; $p = ,011$) haben.

Die Verteilungen der unabhängigen Variablen für die Patienten der Gesamtpopulation sowie für die anhand des Medians von Mental Fatigue gebildeten Gruppen und die Ergebnisse des Fisher exakt und Mann-Whitney-U-Tests können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 11. Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Mental Fatigue

		Total Sample	Mental Fatigue		p
			≤10,0	>10,0	
	N	71	34	30	
Geschlecht [N (%)]	Männer	37 (52)	21 (62)	13 (43)	,209
	Frauen	34 (48)	13 (38)	17 (57)	
Diagnose [N (%)]	AML	50 (70)	24 (71)	20 (67)	,202
	ALL	13 (18)	4 (12)	8 (27)	
	NHL	8 (11)	6 (18)	2 (7)	
Alter [Jahre]	n	69	33	30	,601
	Median (IQR)	49,0 (20,5)	49,0 (17,5)	47,0 (22,8)	
BMI [kg/m ²]	n	63	33	29	,735
	Median (IQR)	25,8 (4,3)	26,0 (5,0)	25,7 (4,0)	
Handkraft [kg]	n	55	29	24	,284
	Median (IQR)	33,7 (19,2)	35,5 (16,8)	28,7 (19,5)	
Ergometer [Watt/kg]	n	52	29	20	,831
	Median (IQR)	1,1 (0,7)	1,2 (0,6)	1,0 (0,8)	
Hämoglobin [g/dl]	n	56	29	25	,245
	Median (IQR)	8,3 (2,3)	8,4 (2,3)	7,9 (3,0)	
EORTC Insomnia	n	63	33	30	,313
	Median (IQR)	66,7 (66,7)	33,3 (66,7)	66,7 (33,3)	
HADS Angst	n	64	34	30	,039
	Median (IQR)	7,0 (5,0)	6,0 (5,3)	7,5 (6,3)	
HADS Depressivität	n	64	34	30	,038
	Median (IQR)	5,0 (5,0)	4,0 (4,3)	6,5 (7,8)	
tägliche Aktivität letzte 4 Wochen	n	63	33	30	,011
	Median (IQR)	4,1 (4,8)	5,5 (5,6)	3,1 (4,7)	
sportliche Aktivität letzte 4 Wochen	n	62	33	29	,274
	Median (IQR)	2,4 (3,6)	2,5 (3,4)	2,3 (3,8)	

N: Anzahl, BMI: Body-Mass-Index, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, IQR: Interquartilsabstand

4.5.2. Verteilung unabhängiger Variablen bei Patienten mit unterschiedlicher Ausprägung ausgewählter Items des EORTC-Fragebogens an t0

Für die 4 Items Global health status/QoL, Physical Functioning, Emotional Functioning und Fatigue wurden die gleichen statistischen Tests wie für den MFI-20 Fragebogen durchgeführt. Im Folgenden werden erneut zunächst die statistisch signifikanten Ergebnisse im Text zusammengefasst. In der folgenden Tabelle werden dann die Verteilungen der unabhängigen Variablen für die Patienten der Gesamtpopulation sowie für die anhand des Medians des jeweiligen Items gebildeten Gruppen und die Ergebnisse der statistischen Tests dargestellt.

Bei 32 der 64 Patienten war das Item Global health status/QoL niedriger oder gleich dem Median von 37,5 (*IQR* 25,0 – 64,6).

Diese Patienten hatten signifikant mehr Angst ($U(32,32) = 365; p = ,048$), Depressivität ($U(32,32) = 365,5; p = ,048$) und Schlaflosigkeit ($U(31,32) = 339; p = ,024$). Ihr Hämoglobinwert war niedriger ($U(28,26) = 492,5; p = ,026$). Außerdem waren Alltagsaktivität ($U(31,32) = 672,5; p = ,015$) und sportliche Aktivität der letzten 4 Wochen ($U(30,32) = 629,5; p = ,035$) bei den Patienten mit niedrigerer Lebensqualität ebenfalls signifikant niedriger.

Die Verteilungen der unabhängigen Variablen und die Ergebnisse aller durchgeführten statistischen Tests für die Gruppen mit unterschiedlich hoher Lebensqualität können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 12. Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß von Global health status/QoL

		Total Sample	Global health status/QoL		
			≤37,5	>37,5	p
	N	71	32	32	
Geschlecht [N (%)]	Männer	37 (52)	17 (53)	17 (53)	1,000
	Frauen	34 (48)	15 (47)	15 (47)	
Diagnose [N (%)]	AML	50 (70)	23 (72)	21 (66)	,326
	ALL	13 (18)	7 (22)	5 (16)	
	NHL	8 (11)	2 (6)	6 (19)	
Alter [Jahre]	n	69	31	32	,462
	Median (IQR)	49,0 (20,5)	49,0 (17,0)	45,5 (24,3)	
BMI [kg/m ²]	n	63	31	31	,281
	Median (IQR)	25,8 (4,3)	25,7 (4,4)	26,0 (4,7)	
Handkraft [kg]	n	55	28	25	,769
	Median (IQR)	33,7 (19,2)	32,8 (19,7)	33,7 (18,6)	
Ergometer [Watt/kg]	n	52	26	23	,406
	Median (IQR)	1,1 (0,7)	1,0 (0,6)	1,2 (0,8)	
Hämoglobin [g/dl]	n	56	28	26	,026
	Median (IQR)	8,3 (2,3)	7,9 (1,3)	9,1 (3,2)	
EORTC Insomnia	n	63	31	32	,024
	Median (IQR)	66,7 (66,7)	66,7 (100,0)	33,3 (58,3)	
HADS Angst	n	64	32	32	,048
	Median (IQR)	7,0 (5,0)	8,0 (6,8)	6,0 (4,8)	
HADS Depressivität	n	64	32	32	,048
	Median (IQR)	5,0 (5,0)	6,0 (9,3)	4,5 (5,0)	
Alltagsaktivität letzte 4 Wochen	n	63	31	32	,015
	Median (IQR)	4,1 (4,8)	3,2 (4,4)	5,3 (4,7)	
sportliche Aktivität letzte 4 Wochen	n	62	30	32	,035
	Median (IQR)	2,4 (3,6)	1,8 (3,2)	2,9 (3,0)	

N: Anzahl, BMI: Body-Mass-Index, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, IQR: Interquartilsabstand

Physical Functioning war bei 39 Patienten niedriger oder gleich dem Median von 80,0 (IQR = 53,3 – 93,3).

Der exakte Test nach Fischer ergab bei Patienten mit reduzierter körperlicher Funktionalität eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Diagnosen ($p = ,025$): Sie hatten häufiger eine ALL, während AML und NHL seltener waren. Der Mann-Whitney-U-Test ergab, dass die Patienten mit reduzierter körperlicher Funktionalität in den letzten 4 Wochen eine statistisch signifikant niedrigere Alltagsaktivität ($U(39,23) = 611,5$; $p = ,018$) und sportliche Aktivität ($U(39,22) = 587$; $p = ,018$) hatten als diejenigen in der Gruppe mit höherer körperlicher Funktionalität. Die Ergebnisse aller Tests sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 13. Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß von Physical Functioning

		Total Sample	Physical Functioning		p
			≤80,0	>80,0	
	N	71	39	23	
Geschlecht [N (%)]	Männer	37 (52)	21 (54)	12 (52)	1,000
	Frauen	34 (48)	18 (46)	11 (48)	
Diagnose [N (%)]	AML	50 (70)	25 (64)	17 (74)	,025
	ALL	13 (18)	11 (28)	1 (4)	
	NHL	8 (11)	3 (8)	5 (22)	
Alter [Jahre]	n	69	38	23	,772
	Median (IQR)	49,0 (20,5)	47,0 (20,5)	49,0 (24,0)	
BMI [kg/m ²]	n	63	37	23	,382
	Median (IQR)	25,8 (4,3)	25,6 (4,3)	26,2 (5,0)	
Handkraft [kg]	n	55	31	20	,923
	Median (IQR)	33,7 (19,2)	31,8 (16,8)	34,8 (20,3)	
Ergometer [Watt/kg]	n	52	29	18	,229
	Median (IQR)	1,1 (0,7)	1,0 (0,8)	1,2 (0,7)	
Hämoglobin [g/dl]	n	56	31	21	,058
	Median (IQR)	8,3 (2,3)	7,9 (2,3)	8,7 (3,2)	
EORTC Insomnia	n	63	39	23	,084
	Median (IQR)	66,7 (66,7)	66,7 (33,3)	33,3 (66,7)	
HADS Angst	n	64	39	23	,614
	Median (IQR)	7,0 (5,0)	7,0 (6,0)	6,0 (5,0)	
HADS Depressivität	n	64	39	23	,155
	Median (IQR)	5,0 (5,0)	5,0 (7,0)	4,0 (4,0)	
Alltagsaktivität letzte 4 Wochen	n	63	39	23	,018
	Median (IQR)	4,1 (4,8)	3,4 (4,3)	6,2 (4,5)	
sportliche Aktivität letzte 4 Wochen	n	62	39	22	,018
	Median (IQR)	2,4 (3,6)	2,2 (4,0)	3,5 (4,3)	

N: Anzahl, BMI: Body-Mass-Index, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, IQR: Interquartilsabstand

Emotional Functioning war bei 37 Patienten kleiner oder gleich dem Median von 50,0 (IQR 25,0 – 72,9).

Die Patienten mit niedrigerer emotionaler Funktionalität litten unter signifikant mehr Schlaflosigkeit ($U(36,27) = 309,5; p = ,010$), Angst ($U(37,27) = 188,5; p < ,001$) und Depressivität ($U(37,27) = 269; p = ,002$). Ihre sportliche Aktivität war in den letzten 4 Wochen ($U(35,27) = 658,5; p = ,008$) signifikant niedriger.

In der folgenden Tabelle sind die Verteilungen der unabhängigen Variablen sowie die Ergebnisse der durchgeführten statistischen Tests für die Gruppen mit unterschiedlicher emotionaler Funktionalität dargestellt.

Tabelle 14. Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß von Emotional Functioning

		Total Sample	Emotional functioning		p
			≤50,0	>50,0	
	N	71	37	27	
Geschlecht [N (%)]	Männer	37 (52)	20 (54)	14 (52)	1,000
	Frauen	34 (48)	17 (46)	13 (48)	
Diagnose [N (%)]	AML	50 (70)	24 (65)	20 (74)	,400
	ALL	13 (18)	9 (24)	3 (11)	
	NHL	8 (11)	4 (11)	4 (15)	
Alter [Jahre]	n	69	36	27	,182
	Median (IQR)	49,0 (20,5)	49,0 (23,5)	43,0 (26,0)	
BMI [kg/m ²]	n	63	36	26	,050
	Median (IQR)	25,8 (4,3)	25,1 (4,8)	26,0 (3,8)	
Handkraft [kg]	n	55	31	22	,685
	Median (IQR)	33,7 (19,2)	30,7 (17,8)	36,5 (20,6)	
Ergometer [Watt/kg]	n	52	28	21	,599
	Median (IQR)	1,1 (0,7)	1,1 (0,8)	1,2 (0,7)	
Hämoglobin [g/dl]	n	56	30	24	,497
	Median (IQR)	8,3 (2,3)	8,2 (2,7)	8,4 (2,1)	
EORTC Insomnia	n	63	36	27	,010
	Median (IQR)	66,7 (66,7)	66,7 (33,3)	33,3 (66,7)	
HADS Angst	n	64	37	27	,001
	Median (IQR)	7,0 (5,0)	9,0 (5,5)	5,0 (5,0)	
HADS Depressivität	n	64	37	27	,002
	Median (IQR)	5,0 (5,0)	6,0 (6,5)	3,0 (5,0)	
Alltagsaktivität letzte 4 Wochen	n	63	36	27	,079
	Median (IQR)	4,1 (4,8)	3,4 (4,8)	5,1 (5,2)	
sportliche Aktivität letzte 4 Wochen	n	62	35	27	,008
	Median (IQR)	2,4 (3,6)	1,8 (2,9)	3,7 (2,9)	

N: Anzahl, BMI: Body-Mass-Index, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, IQR: Interquartilsabstand

Die Fatigue lag bei einem Median von 55,6 (IQR 33,3 – 88,9), sie war bei 30 Patienten stärker ausgeprägt.

Der Mann-Whitney-U-Test ergab für die Patienten mit mehr Fatigue signifikant mehr Schlaflosigkeit ($U(33,30) = 838; p < ,001$). Außerdem waren Alltagsaktivität ($U(33,30) = 260; p = ,001$) und sportliche Aktivität ($U(32,30) = 202; p < ,001$) in den letzten 4 Wochen geringer.

Die Ergebnisse der durchgeführten statistischen Tests zum Vergleich der Verteilung der unabhängigen Variablen bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Fatigue sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 15. Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß von Fatigue

		Total Sample	Fatigue		p
			≤55,6	>55,6	
	N	71	33	30	
Geschlecht [N (%)]	Männer	37 (52)	18 (55)	15 (50)	,803
	Frauen	34 (48)	15 (45)	15 (50)	
Diagnose [N (%)]	AML	50 (70)	21 (64)	22 (73)	,468
	ALL	13 (18)	6 (18)	6 (20)	
	NHL	8 (11)	6 (18)	2 (7)	
Alter [Jahre]	n	69	33	29	,756
	Median (IQR)	49,0 (20,5)	46,0 (23,5)	49,0 (18,0)	
BMI [kg/m ²]	n	63	33	28	,669
	Median (IQR)	25,8 (4,3)	25,8 (4,6)	26,1 (5,0)	
Handkraft [kg]	n	55	27	25	,891
	Median (IQR)	33,7 (19,2)	35,5 (16,7)	31,8 (19,6)	
Ergometer [Watt/kg]	n	52	26	22	,562
	Median (IQR)	1,1 (0,7)	1,2 (0,8)	1,0 (0,7)	
Hämoglobin [g/dl]	n	56	28	25	,097
	Median (IQR)	8,3 (2,3)	9,1 (2,4)	7,9 (1,2)	
EORTC Insomnia	n	63	33	30	<,001
	Median (IQR)	66,7 (66,7)	33,3 (66,7)	66,7 (33,3)	
HADS Angst	n	64	33	30	,212
	Median (IQR)	7,0 (5,0)	7,0 (6,0)	7,0 (6,3)	
HADS Depressivität	n	64	33	30	,154
	Median (IQR)	5,0 (5,0)	4,0 (4,0)	6,0 (7,0)	
Alltagsaktivität letzte 4 Wochen	n	63	33	30	,001
	Median (IQR)	4,1 (4,8)	5,5 (5,3)	3,0 (4,8)	
sportliche Aktivität letzte 4 Wochen	n	62	32	30	<,001
	Median (IQR)	2,4 (3,6)	3,9 (4,3)	1,3 (1,9)	

N: Anzahl, BMI: Body-Mass-Index, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, IQR: Interquartilsabstand

4.5.3. Multiple lineare Regression General Fatigue

Für General Fatigue wurde an t0 eine lineare Regressionsanalyse mit den Variablen Geschlecht, Alter, BMI, Handkraft, Hämoglobin, Schlaflosigkeit, Depressivität und Alltagsaktivität durchgeführt. Dabei konnten aufgrund von Multikollinearität nicht alle zuvor beachteten Variablen mit einfließen. Das Modell ist statistisch signifikant ($F(8,33) = 4,922$; $p < ,001$; $n = 42$) und erklärt 43 % der Streuung. Allerdings sind die Variablen Geschlecht, Alter, BMI, Handkraft, Schlaflosigkeit und Depressivität in diesem Modell keine signifikanten Prädiktoren.

Die Signifikanzniveaus sowie Regressionskoeffizienten aller Variablen können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 16. Multiple lineare Regression für General Fatigue an t0

Variablen	Regressions- koeffizient Beta	Signifikanz	95%- Konfidenzintervall		Korrigiertes R-Quadrat	Durbin- Watson
Konstante	11,212	,057	-0,352	22,775		
Geschlecht	1,457	,282	-1,252	4,166		
Alter	-0,011	,706	-0,071	0,048		
BMI	0,076	,520	-0,163	0,315		
Handkraft	0,078	,208	-0,045	0,201		
Hämoglobin [g/dl]	-0,504	,026	-0,944	-0,063		
Schlaflosigkeit	0,024	,141	-0,008	0,056		
Depressivität	0,265	,060	-0,012	0,542		
Alltagsaktivität	-0,442	,014	-0,790	-0,094		
Modellgüte					0,434	2,164

Aufgrund der vielen nicht signifikanten Variablen wurde ein zweites Modell für General Fatigue lediglich mit den Variablen Hämoglobinwert und Alltagsaktivität in den letzten 4 Wochen berechnet. Auch dieses Modell war statistisch signifikant ($F(2,50) = 11,708$; $p < ,001$; $n = 52$), es erklärte 29 % der Streuung. Der Hämoglobinwert ($p = ,021$) und die Alltagsaktivität in den letzten 4 Wochen ($p < ,001$) sind signifikante Prädiktoren für General Fatigue. Die erhaltene Regressionsgleichung präsentiert sich folgendermaßen:

$$\text{General Fatigue} = 20,894 - 0,668 \times [\text{Alltagsaktivität}] - 0,524 \times [\text{Hämoglobinwert}]$$

4.5.4. Multiple lineare Regression Global health status/Quality of Life

Für das Item Global health status/QoL des EORTC-Fragebogens wurde ebenfalls zunächst eine multiple lineare Regressionsanalyse mit den Variablen Geschlecht, Alter, BMI, Handkraft, Hämoglobin, Schlaflosigkeit, Depressivität und Alltagsaktivität errechnet. Durch das Modell wurden 45 % der Varianz erklärt, es war statistisch signifikant ($F(8,33) = 5,115$; $p < ,001$; $n = 42$), allerdings waren die Variablen Geschlecht, Alter, BMI, Handkraft und Depressivität keine signifikanten Prädiktoren.

Die Signifikanzniveaus sowie Regressionskoeffizienten aller in der Multiplen linearen Regression für den Global health status/QoL berücksichtigten Variablen können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 17. Multiple lineare Regression für Global health status/QoL an t0

Variablen	Regressionskoeffizient Beta	Signifikanz	95 %-Konfidenzintervall		Korrigiertes R-Quadrat	Durbin-Watson
Konstante	50,396	,229	-33,191	133,983		
Geschlecht	-12,404	,206	-31,987	7,180		
Alter	-0,075	,726	-0,506	0,356		
BMI	0,611	,477	-1,117	2,338		
Handkraft	-0,796	,078	-1,687	0,095		
Hämoglobin [g/dl]	3,32	,041	0,138	6,503		
Schlaflosigkeit	-0,251	,036	-0,484	-0,018		
Depressivität	-1,83	,072	-3,831	0,171		
Alltagsaktivität	2,918	,024	0,401	5,435		
Modellgüte					0,445	1,39

Auch hier wurde deshalb ein zweites Modell mit den signifikanten Variablen berechnet, also mit dem Hämoglobinwert, der Alltagsaktivität der letzten 4 Wochen und der Schlaflosigkeit. Auch dieses Modell war statistisch signifikant ($F(3,49) = 8,189$; $p < ,001$; $n = 52$), es erklärte 29 % der Streuung. Der Hämoglobinwert ($p = ,019$) und die Alltagsaktivität ($p = ,007$) sind signifikante Prädiktoren für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Schlaflosigkeit ist im gewählten Signifikanzniveau von 95 % kein signifikanter Prädiktor ($p = ,067$). Die Regressionsgleichung präsentiert sich folgendermaßen:

$$\text{Global health status/QoL} = 1,620 + 3,705 \times [\text{Hämoglobinwert}] + 3,371 \times [\text{Alltagsaktivität}] - 0,183 \times [\text{Schlaflosigkeit}]$$

4.6 Einfluss der Sportintervention auf die Entwicklung von Fatigue und Lebensqualität

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die alle Testungen und im Falle einer Randomisierung in eine der ersten beiden Gruppen ausreichend Interventionen durchliefen, war die Durchführung einer multifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen für die 3 Gruppen an den unterschiedlichen Testzeitpunkten oder anderer statistischer Tests für die Untersuchung des Einflusses der Sportintervention auf Fatigue und Lebensqualität während der Induktionschemotherapie nicht sinnvoll. Deshalb werden die unterschiedlichen Dimensionen des MFI- und EORTC-Fragebogens deskriptiv für die 3 Gruppen an den 3 Testzeitpunkten betrachtet und Trends beschrieben. Dabei werden nur die Patienten, mit Teilnahme an allen 3 Testzeitpunkten und mehr als 4 Interventionen, im Fall einer Randomisierung in die Interventionsgruppe oder aktive Kontrollgruppe, abgebildet. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen und nicht gegebener Normalverteilung werden Median und Interquartilsabstand dargestellt.

4.6.1. Entwicklung der Fatigue von t0 bis t2

General Fatigue lag an t0 in der Interventionsgruppe und der passiven Kontrollgruppe bei einem Median von 15,0 (Interventionsgruppe *IQR* 11,3 – 16,0; passive Kontrollgruppe *IQR* 13,0 – 16,5), in der aktiven Kontrollgruppe mit einem Median von 12,5 (*IQR* 12,0 – 18,3) etwas niedriger. Von t0 zu t1, also über den Zeitraum der Induktionstherapie blieb General Fatigue in der Interventionsgruppe konstant, während sie in der aktiven Kontrollgruppe zunahm, der Median stieg um 2,5 Punkte, und sich in der passiven Kontrollgruppe reduzierte, der Median sank um 3,5 Punkte. Von t1 zu t2, also im Zeitraum von zwei Wochen nach der Intervention, reduzierte sich General Fatigue in allen 3 Gruppen: In der Interventionsgruppe sank der Median um 4,5 Punkte, in der aktiven Kontrollgruppe um 1,0 Punkt, er blieb somit oberhalb des Ausgangsniveaus, in der passiven Kontrollgruppe um 0,5 Punkte, auf insgesamt 4 Punkte unterhalb des Ausgangswertes.

Die Entwicklung der General Fatigue in den Gruppen über die Testzeitpunkte ist in der folgenden Graphik dargestellt:

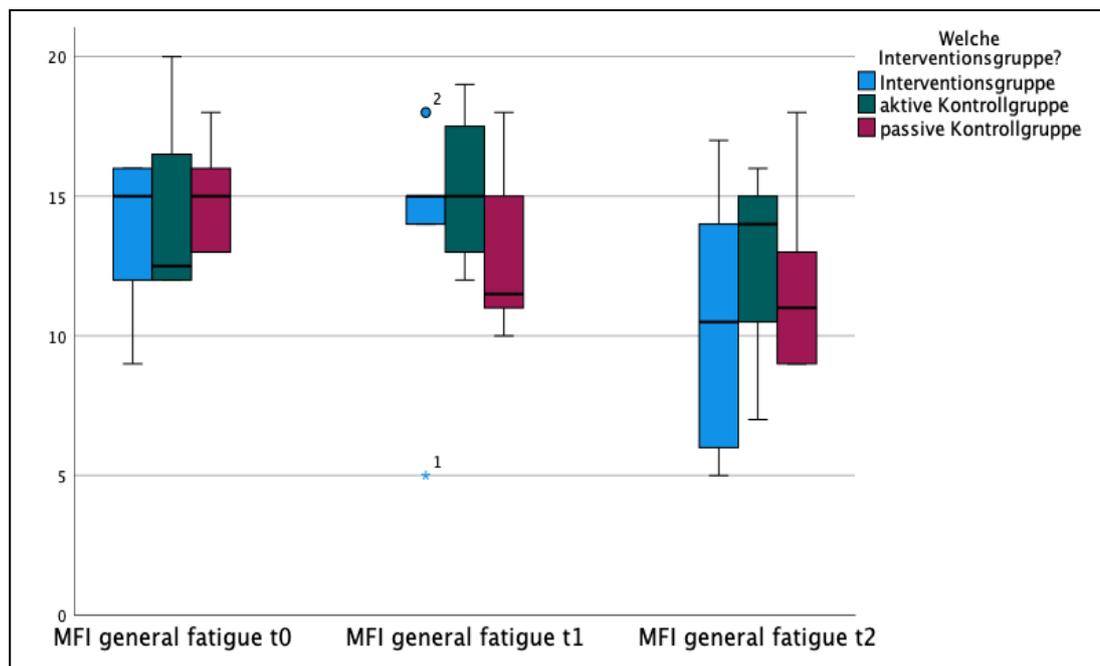


Abbildung 8. Entwicklung von General Fatigue von t0 bis t2

Physical Fatigue war an t0 in der Interventionsgruppe mit einem Median von 14,5 (IQR 11,5 – 16,8) stärker ausgeprägt als in der aktiven (Median = 13,5; IQR 11,3 – 18,8) und passiven Kontrollgruppe (Median = 12,5; IQR 11,0 – 15,5). In allen Gruppen nahm Physical Fatigue von t0 bis t1 zu, in der Interventionsgruppe stieg der Median um 0,5 Punkte, in der aktiven Kontrollgruppe um 3,5 Punkte, in der passiven Kontrollgruppe um 1 Punkt. Ebenfalls in allen Gruppen reduzierte sich die Physical Fatigue von t1 zu t2: In der Interventionsgruppe sank der Median um 4,5 Punkte und somit 4 Punkte unter den Ausgangswert. In der aktiven Kontrollgruppe sank er um 2 Punkte, blieb somit 1,5 Punkte über dem Ausgangswert, in der passiven Kontrollgruppe um 3 Punkte und somit 2 Punkte unter den Ausgangswert.

Die Entwicklung von Physical Fatigue in den 3 Gruppen über die Testzeitpunkte ist in der folgenden Graphik dargestellt:

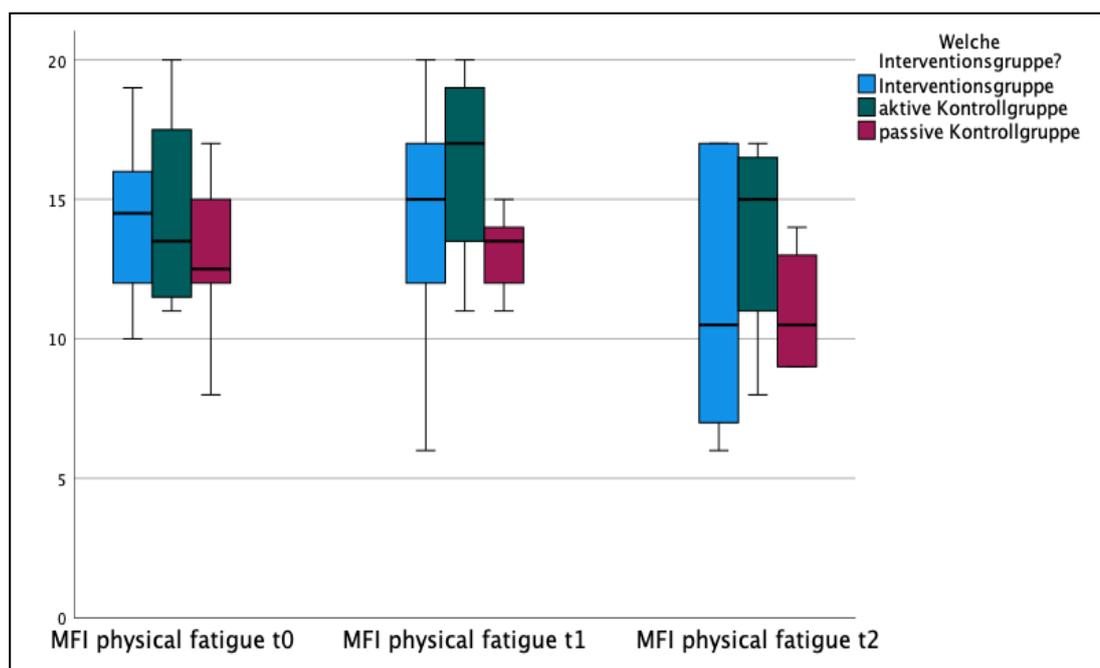


Abbildung 9. Entwicklung von Physical Fatigue von t0 bis t2

Reduced Activity war an t0 in der Interventionsgruppe mit einem Median von 11,0 (*IQR* 7,0 – 13,8) geringer als in der aktiven (*Median* = 16,5; *IQR* 12,8 – 18,8) und passiven Kontrollgruppe (*Median* = 14,5; *IQR* 12,5 – 17,3). Während Reduced Activity von t0 zu t1 in der Interventionsgruppe zunahm, der Median stieg um 2,5 Punkte, reduzierte sie sich in der aktiven Kontrollgruppe um 0,5 Punkte und in der passiven Kontrollgruppe um 1,5 Punkte. An t2 reduzierte sich die Reduced Activity auch in der Interventionsgruppe, der Median sank 0,5 Punkte unter den Ausgangswert. In der aktiven Kontrollgruppe sank der Median von Reduced Activity von t1 zu t2 noch einmal um 1,5 Punkte, somit um 2 Punkte unter den Ausgangswert. In der passiven Kontrollgruppe stagnierte der Median von Reduced Activity bei 13,0, somit blieb er um 1,5 Punkte unter dem Ausgangswert.

Die Entwicklung der Reduced Activity in den 3 Gruppen über die Testzeitpunkte ist in der folgenden Graphik dargestellt:

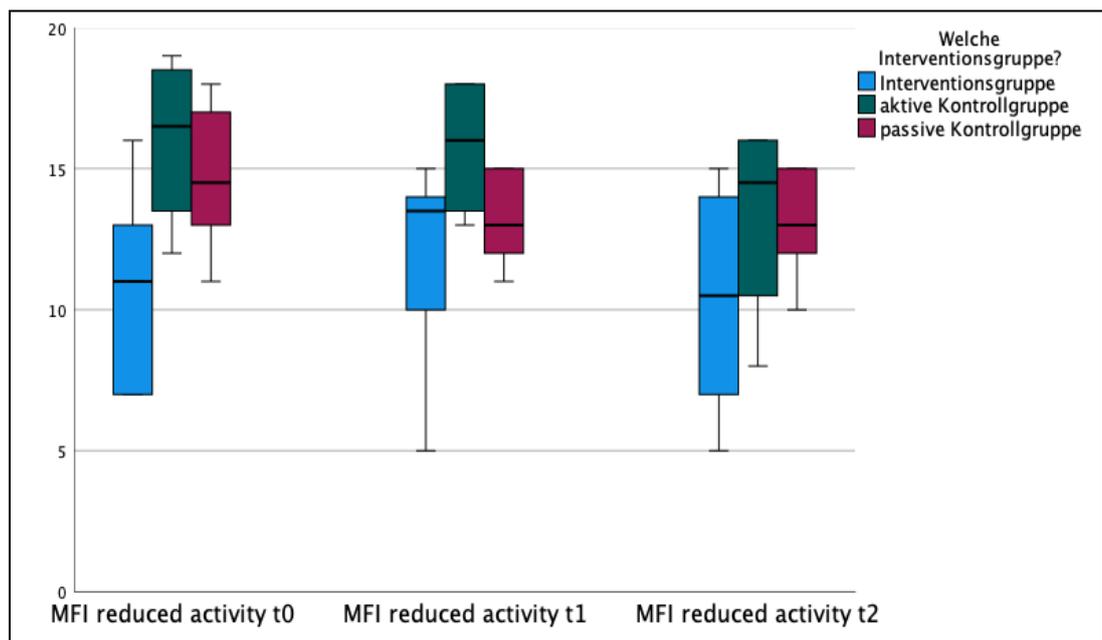


Abbildung 10. Entwicklung von Reduced Activity von t0 bis t2

Reduced Motivation lag an t0 in der Interventionsgruppe bei einem Median von 7,0, (IQR 5,8 – 11,5), in der aktiven Kontrollgruppe bei 8,0 (IQR 5,3 – 12,3) und in der passiven Kontrollgruppe bei 9,5 (IQR 6,8 – 10,8). Von t0 zu t1 nahm Reduced Motivation in der Interventions- und aktiven Kontrollgruppe zu, der Median stieg um 2 Punkte in der Interventionsgruppe und um 3 Punkte in der aktiven Kontrollgruppe. In der passiven Kontrollgruppe reduzierte sich Reduced Motivation, der Median sank um 0,5 Punkte. Von t1 zu t2 reduzierte sich Reduced Motivation in der Interventionsgruppe, der Median sank auf den Ausgangswert, während sie in der aktiven Kontrollgruppe noch einmal um 1,5 Punkte zunahm. In der passiven Kontrollgruppe blieb Reduced Motivation von t1 bis t2 konstant bei 9,0, also 0,5 Punkte unter dem Ausgangsniveau.

Die Entwicklung von Reduced Motivation in den 3 Gruppen über die Testzeitpunkte ist in der folgenden Graphik dargestellt:

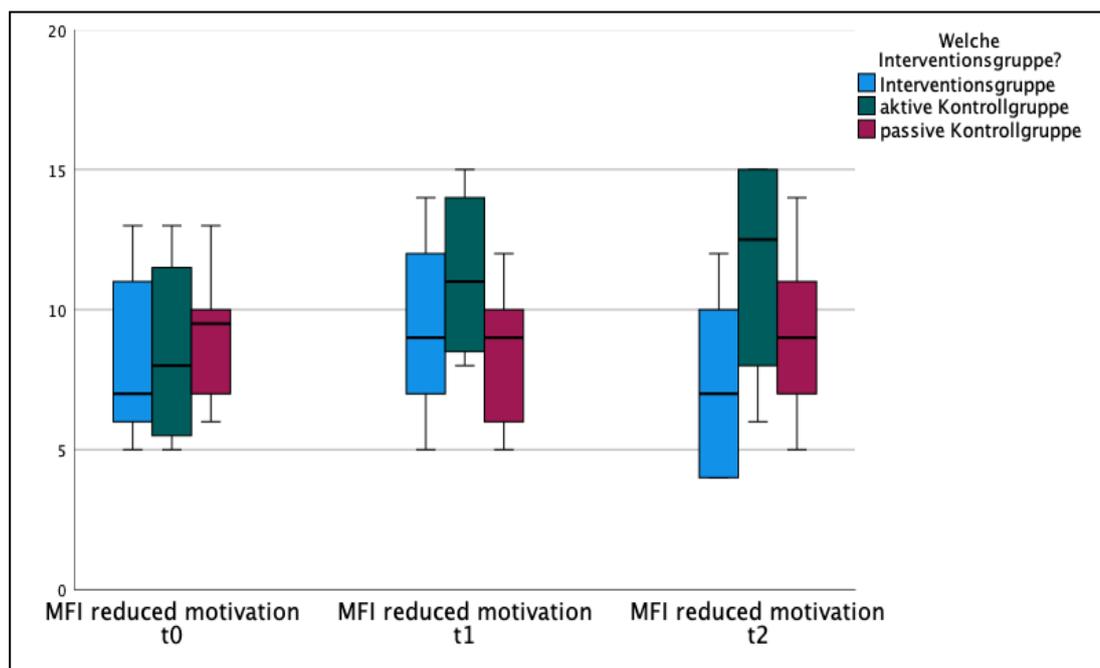


Abbildung 11. Entwicklung von Reduced Motivation von t0 bis t2

Mental Fatigue war an t0 in der Interventionsgruppe mit einem Median von 12,0 stärker ausgeprägt als in der aktiven (*Median* = 8,5; *IQR* 5,5 – 13,5) und passiven Kontrollgruppe (*Median* = 10,5; *IQR* 7,3 – 13,5). In der Interventionsgruppe sank die Mental Fatigue über die Testzeitpunkte, von t0 zu t1 nahm der Median um 2 Punkte, von t1 zu t2 noch einmal um 4,5 Punkte ab. In der aktiven Kontrollgruppe stieg der Median der Mental Fatigue zwischen den Testzeitpunkten um jeweils 0,5 Punkte. In der passiven Kontrollgruppe sank Mental Fatigue zunächst um 0,5 Punkte, um dann an t2 wieder um 0,5 Punkte auf das Ausgangsniveau anzusteigen.

Die Entwicklung der Mental Fatigue in den 3 Gruppen über die Testzeitpunkte ist in der folgenden Graphik dargestellt:

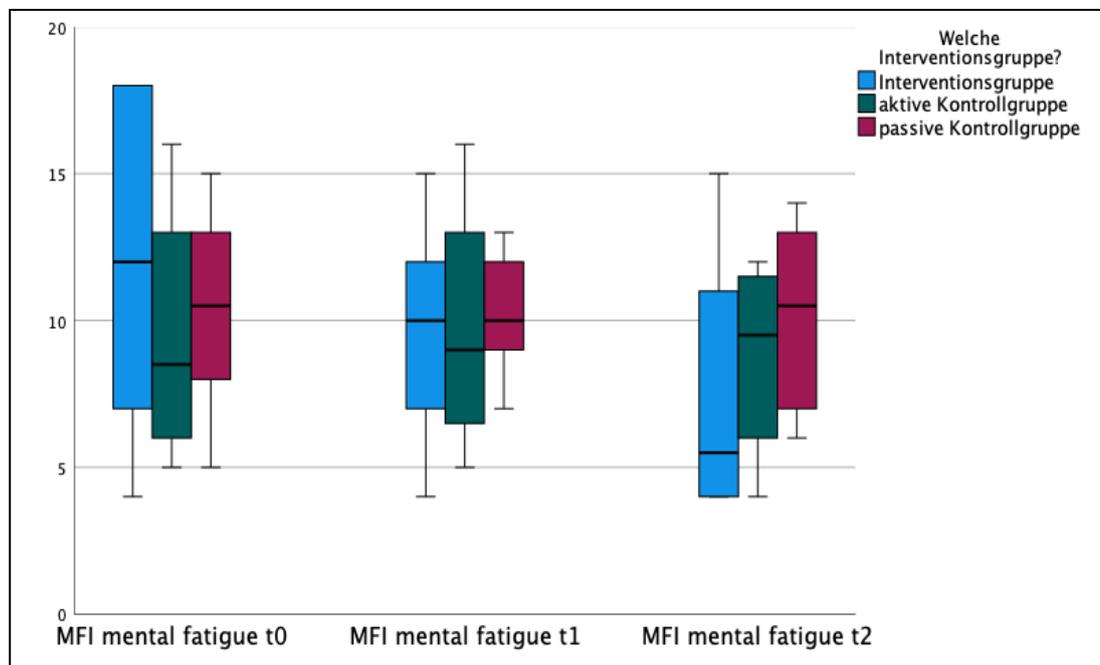


Abbildung 12. Entwicklung von Mental Fatigue von t0 bis t2

Insgesamt nahm die Fatigue in den unterschiedlichen Dimensionen in der Interventionsgruppe von t0 bis t2 ab, lediglich Reduced Motivation blieb auf dem Ausgangswert. Von t0 zu t1 zeigten sich unterschiedliche Tendenzen. Die Mental Fatigue reduzierte sich mit einer Abnahme des Medians von t0 zu t2 um 6,5 Punkte am stärksten.

In der aktiven Kontrollgruppe stiegen von t0 bis t1 die Mediane aller Parameter und blieben auch an t2 oberhalb des Ausgangsniveaus, eine Ausnahme bildete Reduced Activity: Für Reduced Activity sank der Median sowohl von t0 zu t1 als auch von t1 zu t2.

In der passiven Kontrollgruppe sanken fast alle Fatigue-Parameter von t0 bis t2 unter den Ausgangswert, die stärkste Reduktion lag bei General Fatigue mit 4 Punkten vor. Eine Ausnahme bildete Mental Fatigue: Hier zeigte sich eine Reduktion von t0 zu t1, dann an t2 jedoch ein Anstieg auf das Ausgangsniveau.

4.6.2. Entwicklung der Lebensqualität von t0 bis t2

Global health status/QoL lag zum Zeitpunkt t0 in der Interventionsgruppe bei einem Median von 25,0 (IQR 22,9 – 50,0), in der aktiven Kontrollgruppe bei 33,3 (IQR 14,6 – 70,8) und in der passiven Kontrollgruppe bei 50,0 (IQR 18,8 – 66,7).

In der Interventions- und aktiven Kontrollgruppe nahm die gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils von t0 zu t1 und von t1 zu t2 zu, in der Interventionsgruppe stieg der Median zunächst um 8,3 und dann um 25 Punkte, in der aktiven Kontrollgruppe um 12,5 und 8,4 Punkte. In der passiven Kontrollgruppe blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität von t0 zu t1 zunächst konstant. Von t1 bis t2 nahm sie dann zu, der Median stieg um 8,3 Punkte.

Die Entwicklung von Global health status/QoL in den 3 Gruppen über die Testzeitpunkte ist in der folgenden Graphik dargestellt:

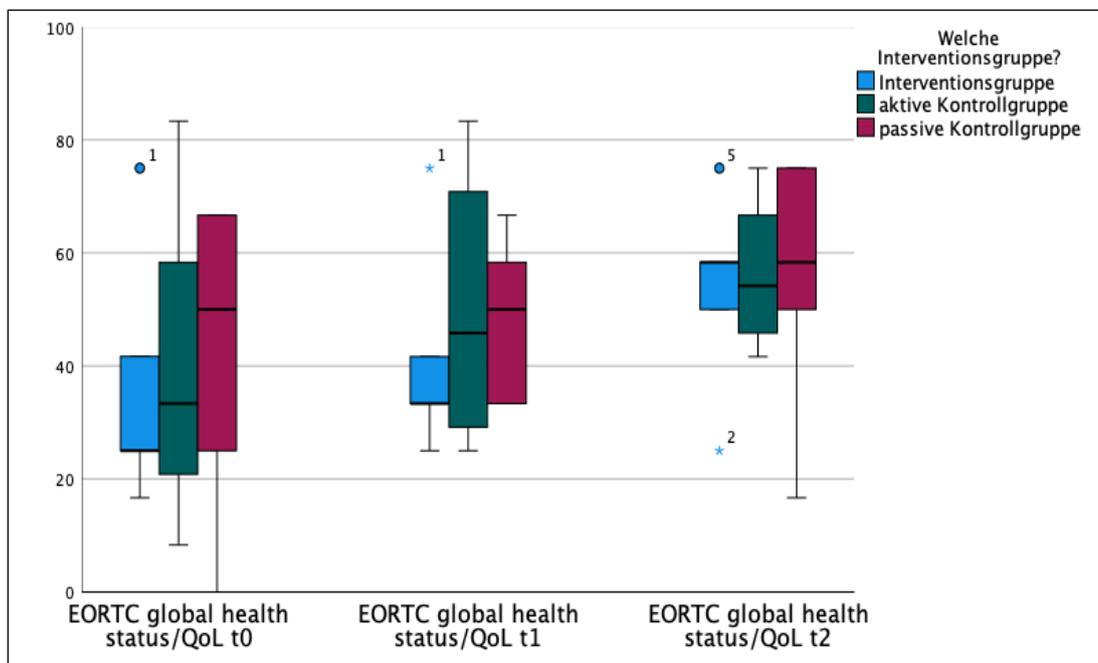


Abbildung 13. Entwicklung von Global health status/QoL von t0 bis t2

Physical Functioning lag zum Zeitpunkt t0 in der Interventionsgruppe bei einem Median von 70,0 (*IQR* 35,0 – 95,0), in der aktiven Kontrollgruppe bei 56,7 (*IQR* 28,3 – 80,0) und in der passiven Kontrollgruppe bei 66,7 (*IQR* 41,7 – 85,0). Von t0 bis t1 nahm die körperliche Funktionalität in der Interventionsgruppe und in der aktiven Kontrollgruppe zu, der Median stieg um 23,3 Punkte in der Interventionsgruppe und um 13,3 Punkte in der aktiven Kontrollgruppe. In der passiven Kontrollgruppe reduzierte sich die körperliche Funktionalität in diesem Zeitraum, der Median sank um 10 Punkte. Von t1 bis t2 reduzierte sich die körperliche Funktionalität in der Interventionsgruppe um 13,3 Punkte, blieb aber oberhalb des Ausgangsniveaus. In der aktiven Kontrollgruppe nahm die körperliche Funktionalität weiter zu, der Median stieg um 3,3 Punkte. In der passiven Kontrollgruppe stieg der Median von t1 bis t2 um 6,6 Punkte an. In den Gruppen mit Sportintervention war die körperliche Funktionalität an t2 somit oberhalb des Ausgangsniveaus, in der passiven Kontrollgruppe unterhalb des Ausgangsniveaus.

Die Entwicklung von Physical Functioning über die Testzeitpunkte in den unterschiedlichen Gruppen ist in der folgenden Graphik dargestellt:

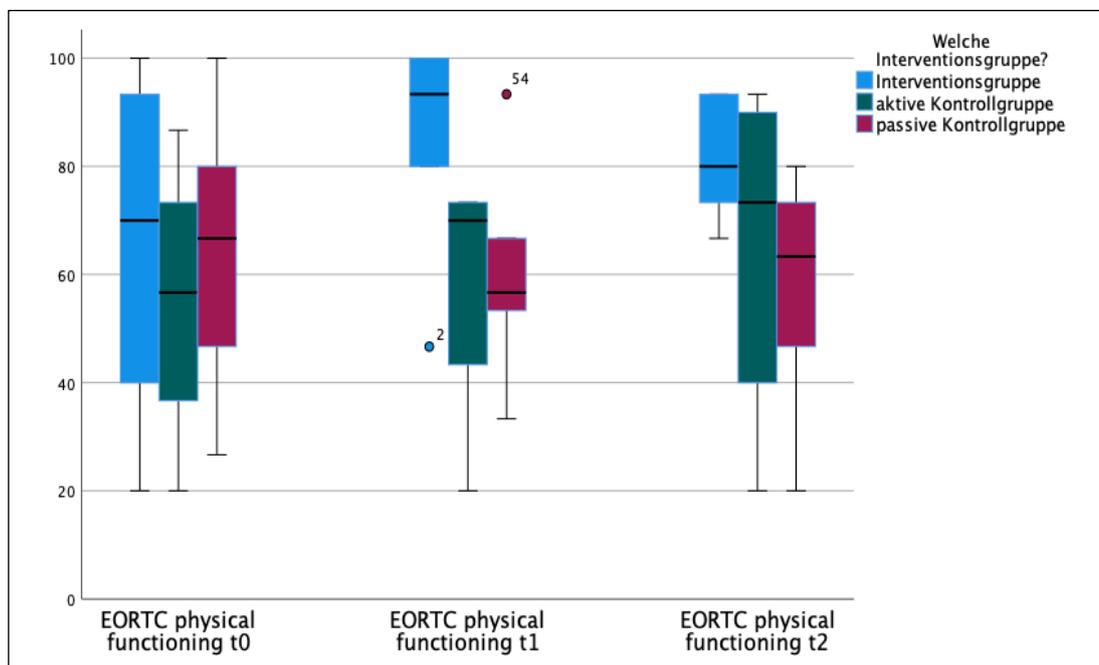


Abbildung 14. Entwicklung von Physical Functioning von t0 bis t2

Emotional Functioning lag in der Interventionsgruppe an t0 bei einem Median von 50,0 (*IQR* 31,2 – 85,4), in der aktiven Kontrollgruppe bei 41,7 (*IQR* 29,2 – 60,4) und in der passiven Kontrollgruppe bei 66,7 (*IQR* 22,9 – 83,3). In fast allen Gruppen nahm die emotionale Funktionalität sowohl von t0 bis t1 als auch von t1 bis t2 zu. In der Interventionsgruppe stieg der Median zunächst um 16,7 und dann um 12,5 Punkte an, in der aktiven Kontrollgruppe zunächst um 12,4 Punkte, dann blieb er konstant, in der passiven Kontrollgruppe um 4,1 und 8,4 Punkte.

Die Entwicklung von Emotional Functioning über die Testzeitpunkte in den 3 Gruppen ist in der folgenden Graphik dargestellt:

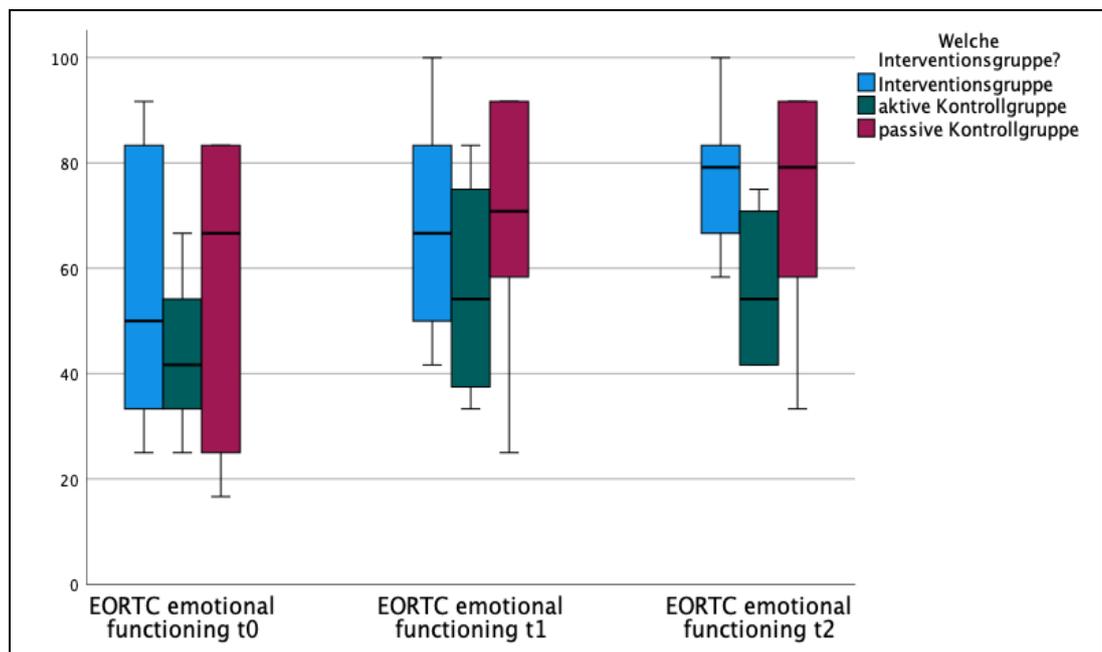


Abbildung 15. Entwicklung von Emotional Functioning von t0 bis t2

Fatigue war an t0 in der Interventionsgruppe mit einem Median von 72,2 (IQR 33,3 – 100) am stärksten ausgeprägt, in der aktiven Kontrollgruppe lag der Median bei 50,0 (IQR 19,4 – 88,9) und in der passiven Kontrollgruppe bei 55,6 (IQR 50,0 – 88,9).

Von t0 bis t1 reduzierte sich die Fatigue in der Interventionsgruppe, der Median sank um 11,1 Punkte. In der aktiven Kontrollgruppe hingegen nahm die Fatigue zu, der Median stieg um 16,7 Punkte, während sie in der passiven Kontrollgruppe konstant blieb. Von t1 bis t2 reduzierte sich die Fatigue in allen Gruppen: In der Interventionsgruppe sank der Median noch einmal um 27,8 Punkte, in der aktiven Kontrollgruppe um 5,6 Punkte, er blieb 11,1 Punkte oberhalb des Ausgangswertes, in der passiven Kontrollgruppe um 2,8 Punkte.

Die Entwicklung von Fatigue in den 3 Gruppen über die Testzeitpunkte ist in der folgenden Graphik dargestellt:

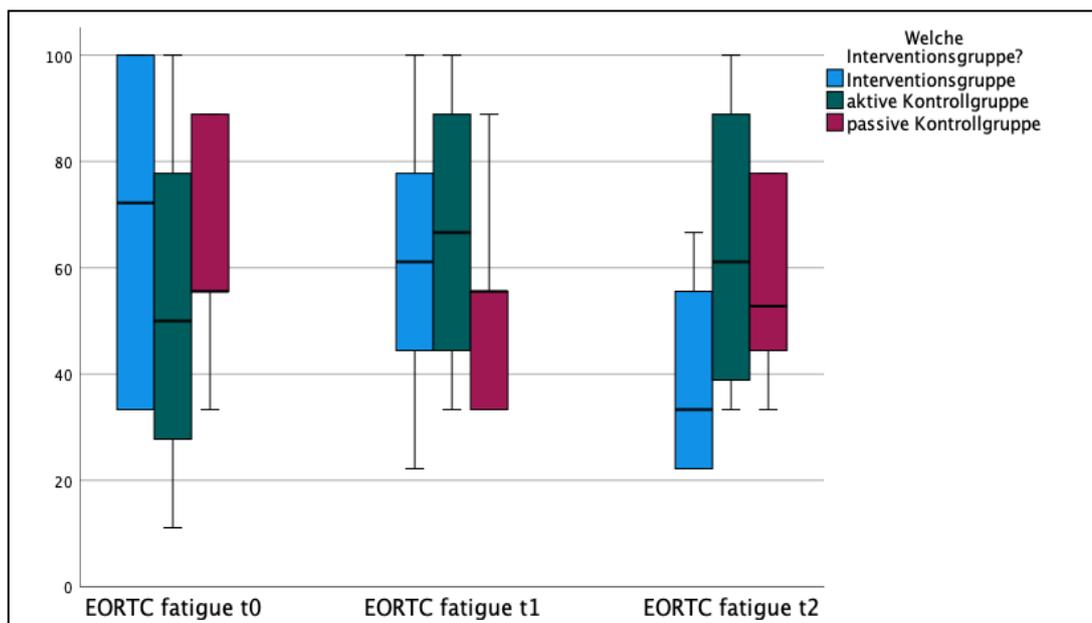


Abbildung 16. Entwicklung von Fatigue von t0 bis t2

Die Punktzahl von Global health status/QoL und den funktionellen Subskalen Physical Functioning und Emotional Functioning stieg also von t0 bis t2 in allen 3 Gruppen an, mit Ausnahme von Physical Functioning in der passiven Kontrollgruppe.

Für die Symptomskala Fatigue unterschied sich die Entwicklung zwischen den Gruppen: In der Interventionsgruppe sank die Fatigue von einem hohen Ausgangsniveau kommend sowohl von t0 bis t1 als auch zu t2. In der aktiven Kontrollgruppe war die Fatigue an t1 am höchsten und auch an t2 über dem Ausgangsniveau. In der passiven Kontrollgruppe blieb die Fatigue von t0 bis t1 konstant und sank dann leicht.

5. Diskussion

Während positive Effekte von Sport auf Fatigue und Lebensqualität bei Brustkrebs, Prostata-, Kolon-, und Rektumkarzinomen beschrieben wurden,⁶⁷ ist die Studienlage bei Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen nicht ausreichend⁴. Es gibt zwar eine moderate Evidenz für eine Verbesserung der tumorassoziierten Fatigue durch aeroben Ausdauersport, allerdings keine eindeutigen Ergebnisse über Auswirkungen auf die Lebensqualität. Art und Intensität des Trainings bleiben ebenfalls fraglich.⁴ Insbesondere randomisiert-kontrollierte Studien, bei denen eine Sportintervention während der Induktionstherapie akuter Leukämien durchgeführt wurde, sind selten. Sie zeichnen sich häufig durch niedrige Fallzahlen aus und die durchgeführten Trainingsinterventionen unterscheiden sich sowohl zwischen als auch zum Teil innerhalb der Studien.^{5,17,68,69}

So wurden in der größten der Studien von Alibhai aus dem Jahr 2015 81 AML-Patienten rekrutiert, und ein individualisiertes Sportprogramm mit Ausdauertraining, Kraft- und Dehnungsübungen durchführt.⁵ Bei der Studie von Wehrle aus dem Jahr 2019 wurden 29 Patienten rekrutiert und in eine Ausdauer-, Kraft- und Kontrollgruppe randomisiert. Pro Woche wurden drei Sportinterventionen für 30 – 45 Minuten durchgeführt.⁶⁸ Bei der von Bryant 2017 veröffentlichten Studie wurden 17 Patienten rekrutiert und ein individualisiertes Trainingsprogramm (Ausdauer- und Kraftübungen) durchgeführt.¹⁷ Die 2008 von Chang veröffentlichte Studie umfasste 24 Patienten, mit denen täglich eine 12-minütige Lauf-Intervention durchgeführt werden sollte.⁶⁹

5.1 Drop outs und Trainingsadhärenz

Für diese Studie wurden 72 Patienten mit der Erstdiagnose einer akuten Leukämie oder eines aggressiven Lymphoms rekrutiert, hierfür war aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen ein Zeitraum von knapp drei Jahren erforderlich. Um die Auswirkung von aerobem Ausdauersport von Mobilisations- und Dehnungsübungen zu differenzieren, wurden die drei bereits aufgeführten Gruppen gebildet.

Trotz der Rekrutierung von 72 Patienten durchliefen lediglich 14 Patienten alle Testzeitpunkte und ausreichend Interventionen. Die geplante Durchführung von drei Trainingseinheiten auf dem Fahrradergometer pro Woche wurde bei den meisten Patienten aus der Interventionsgruppe nicht erreicht. Häufig waren die Voraussetzungen für ein Training nicht erfüllt: Der körperliche Zustand der Patienten war schlecht, sie hatten Fieber, der Hämoglobinwert oder die Thrombozytenzahl waren zu niedrig, die ärztliche Erlaubnis wurde nicht erteilt oder es kam zu Überschneidungen mit diagnostischen und therapeutischen Terminen. Auch nach Ausschluss der Patienten, die weniger als fünfmal trainierten, lag die durchschnittliche Trainingshäufigkeit bei lediglich

7,7 Interventionen auf dem Fahrradergometer in der Interventionsgruppe und bei 7 Mobilisationseinheiten in der aktiven Kontrollgruppe.

Gründe für ein Ausscheiden aus der Studie waren vor allem eine Verschlechterung der gesundheitlichen Situation, die Entscheidung der Patienten gegen eine weitere Studienteilnahme und die Entlassung vor Durchführung der Testung, sowie Änderungen des Therapieschemas. Durch Verlegungen auf die IMC- oder Intensivstation aufgrund einer Verschlechterung der gesundheitlichen Situation oder durch eine notwendige Isolation konnten Trainingseinheiten oder Testungen nicht weiter durchgeführt werden. Patienten, die ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurückzogen, begründeten dies im Gespräch häufig damit, dass ihnen die zusätzlichen Termine zu viel seien. Das deutet darauf hin, dass es mit einer mentalen Belastung zusammenhängt.

Von den vier vorgestellten Studien wurde lediglich bei Alibhai eine vergleichbare Patientenzahl rekrutiert, wobei bei einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 eine Anzahl von 57 Patienten in der Interventionsgruppe und lediglich 24 in der Kontrollgruppe waren.⁵ Bei Wehrle konnten trotz eines ähnlichen Rekrutierungszeitraumes nur 29 Patienten rekrutiert werden.⁶⁸ Die Drop out Rate war in diesen beiden Studien ebenfalls hoch, jedoch mit 21 von 81 Patienten⁵ und 24 %⁶⁸ niedriger als in der vorliegenden Studie.

Die Trainingsadhärenz wurde bei Alibhai mit 54 % und durchschnittlich 714,2 Trainingsminuten angegeben.⁵ Da die Trainingshäufigkeit einzelner Patienten nicht berichtet wurde, ist unklar, ob es ebenfalls einige Patienten gab, die gar nicht trainieren konnten, wohingegen andere sehr viele Trainingseinheiten durchführten. In der Studie von Wehrle wurde mit einem Median von 8 Trainingsinterventionen in der Ausdauergruppe, 12 Interventionen in der Kraftgruppe und 8 Interventionen in der Kontrollgruppe (hier wurden Mobilisations- und Dehnübungen durchgeführt) eine vergleichbare Anzahl an Interventionen durchgeführt, wobei das vorgeschriebene Training häufig angepasst werden musste aufgrund der körperlichen Verfassung und der Blutwerte der Patienten.⁶⁸ Bei Bryant wird die Trainingsadhärenz mit 80 % und durchschnittlich 6 Einheiten pro Woche deutlich höher angegeben.¹⁷ Bei Chang werden keine Angaben zu der Adhärenz zur Intervention gemacht.⁶⁹

Bereits die Rekrutierung einer aussagekräftigen Anzahl an Patienten stellt also aufgrund der Häufigkeit der Diagnosen eine Herausforderung dar. Die regelmäßige Teilnahme an den Trainingseinheiten und die Durchführung der Testungen ist bei den Patienten mit akuten Leukämien während der Induktionschemotherapie schwierig. Dies ist auch in anderen Studien der Fall, allerdings in etwas geringerem Ausmaß. Möglicherweise liegt hier zum Teil ein Selection Bias vor, indem vor allem Patienten in besserem körperlichen Zustand rekrutiert wurden. Hierauf deuten die Rekrutierung weniger infrage kommender Patienten und geringerer Patientenzahlen bei ähnlichem

Rekrutierungszeitraum hin. Wenn Patienten in reduziertem körperlichen Zustand nicht eingeschlossen werden, resultiert daraus möglicherweise eine bessere Therapieadhärenz und weniger Drop outs. Bei den Studien mit einem individualisierten Training scheint die Durchführung von mehr Einheiten durch Anpassen der Trainingsinterventionen an den Zustand der Patienten vorteilhaft zu sein, während ein Rückschluss auf Vorteile unterschiedlicher Trainingsmodalitäten nicht möglich ist.

Sowohl die in dieser Arbeit erfassten Gründe für ein Ausscheiden der Patienten und fehlende Trainingsintervention als auch ähnliche Probleme in anderen Studien, deuten darauf hin, dass es sich hierbei häufig um krankheits- und therapieassoziierte Probleme handelt. Probleme wie Blutbildveränderungen, eine Verschlechterung des körperlichen Zustandes, eine mentale Belastung, sowie Terminüberschreitung im Rahmen des stationären Settings sind schwierig zu lösen.

In dieser Studie wurde versucht, durch einen hohen personellen Aufwand flexible Trainingszeiten zu ermöglichen und dadurch möglichst die Zeitpunkte, an denen die Patienten trainieren können, auch zu nutzen und gegebenenfalls Trainingseinheiten an den Zustand der Patienten anzupassen. Der Erfolg dieser Maßnahmen blieb jedoch begrenzt.

Ein Problem, dem man durch Anpassung des Studiendesigns entgegenwirken könnte, sind die kurzfristigen Entlassungen, aufgrund derer bei einigen Patienten der 2. Testzeitpunkt am Ende der Induktionstherapie wegfiel. Es sollte möglichst der gesamte Zeitraum des stationären Aufenthaltes für die Intervention genutzt werden, deshalb wurden die Patienten erst kurz vor der Entlassung getestet. Trotz täglicher Kommunikation mit dem Stationsteam gab es Entlassungen, die am selben Tag entschieden wurden. Die Testung, die mit Kognitions- und Leistungsdiagnostik zwei Tage dauerte war dann nicht mehr möglich. Durch eine frühere Testung wäre hier eventuell eine höhere Anzahl an Testungen möglich gewesen, bei dann allerdings voraussichtlich wieder niedrigerer Trainingsanzahl.

Trotz der Schwierigkeiten und obwohl von den Gruppen mit Sportintervention noch zusätzlich Patienten mit zu wenigen Interventionen ausgeschlossen wurden, führte die Sportintervention jedoch nicht zu einem vermehrten Ausscheiden von Patienten.

5.2 Patientencharakteristika

Die rekrutierten Patienten sind hinsichtlich ihrer Charakteristika ausreichend repräsentativ. Die Geschlechterzusammensetzung ist ausgeglichen. Die Population mit vollständiger Studienteilnahme unterscheidet sich hinsichtlich der Geschlechterzusammensetzung, des Alters, BMIs oder der Diagnosen nicht. Diese demographischen Variablen scheinen also nicht für eine bessere Durchführung der

Trainingsinterventionen und Testungen verantwortlich zu sein. In der aktiven Kontrollgruppe weicht die Verteilung der Diagnosen allerdings durch die vielen Drop outs vom Gesamtkollektiv und den anderen Studien ab: In dieser Gruppe sind vermehrt Patienten mit Lymphomen, sodass sich das Patientenkollektiv hier unterscheidet.

5.3 Fatigue und Lebensqualität zu Beginn der Induktionstherapie

Das Ausmaß an General Fatigue der Patienten zu Beginn der Induktionstherapie ist signifikant höher als bei einer Population gesunder US-Bürger⁶¹ und liegt über den in einer Studie von Singer aus dem Jahr 2011 vorgeschlagenen, klinisch relevanten Grenzwerten.⁷⁰

Auch für den EORTC-Fragebogen wurden in einer Studie klinisch bedeutende Grenzwerte vorgeschlagen. Die Mediane der Studienpopulationen liegen für die untersuchten Funktionalitäts-Skalen unter und die der Symptom-Skala Fatigue über den dort vorgeschlagenen Grenzwerten.⁷¹

Auch wenn verbreitete Grenzwerte für den MFI-20 und den EORTC-QLQ-C30-Fragebogen fehlen, konnte somit gezeigt werden, dass Fatigue und eine reduzierte Lebensqualität bereits zu Beginn der Induktionschemotherapie ein Problem bei den Patienten mit akuten Leukämien und aggressiven Lymphomen sind.

In dieser Studie korrelierten die unterschiedlichen Fatigue Dimensionen signifikant mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies unterstreicht die Bedeutung von Fatigue für die Lebensqualität bei den Patienten mit akuten Leukämien und aggressiven Lymphomen, wie sie bereits bei anderen Krebserkrankungen hervorgehoben wurde.²

5.4 Einflussfaktoren auf Fatigue und Lebensqualität zu Beginn der Induktionstherapie

In dieser Arbeit sollte die Frage nach Zusammenhängen von Angst, Depressivität, Schlafstörungen, körperlicher Leistungsfähigkeit und Aktivität sowie dem Hämoglobinwert mit tumorassoziierter Fatigue und Lebensqualität zu Beginn der Induktionstherapie beantwortet werden.

Es konnte gezeigt werden, dass bei den Patienten mit mehr Fatigue in den Dimensionen General Fatigue und Reduced Motivation die Diagnose einer akuten Leukämie häufiger war als die eines aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms. In einer anderen Studie war der Anteil an Patienten mit akuten Leukämien bei Betroffenen mit schwerer Fatigue höher als der der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen, allerdings wurden hier alle NHL eingeschlossen⁴⁴, während in dieser Arbeit nur Patienten mit aggressiven Lymphomen und deshalb ähnlichen Therapieprotokollen wie bei den akuten

Leukämien eingeschlossen wurden. Bei aggressiven NHL ist die Mortalität geringer als bei akuten Leukämien. Gegebenenfalls ist die Lebenserwartung der Tumorerkrankung ein Faktor, der das Ausmaß an Fatigue beeinflusst. Ob es einen Zusammenhang zwischen der Prognose einer Tumorerkrankung und dem Auftreten von Fatigue kurz nach der Diagnose gibt, ist ein möglicher Gegenstand weiterer Forschung.

Außerdem waren die Patienten mit mehr Fatigue auf dem Fahrradergometer signifikant weniger leistungsfähig (für die Dimensionen General Fatigue, Physical Fatigue und Reduced Motivation). Es wurde bereits beschrieben, dass Patienten mit Fatigue sich bei gleicher Belastung schneller erschöpft fühlen und bei wahrgenommener Erschöpfung weniger absolute Kraft ausüben.³⁶ Da eine symptomlimitierte maximale Fahrradergometrie durchgeführt wurde, bei der die subjektive Ausbelastung zu den Abbruchkriterien zählte, ist es wahrscheinlich, dass die Patienten die Leistungsdiagnostik früher abbrachen, da sie sich bei weniger absolut ausgeübter Kraft erschöpfter fühlten.

Bei den Patienten mit stärkerer Fatigue und niedrigerer Lebensqualität waren die Schlaflosigkeit, Angst und Depressivität signifikant höher. Der Hämoglobinwert, die Alltagsaktivität und die sportliche Aktivität waren signifikant niedriger. Dabei traten Unterschiede zwischen den Fatigue-Dimensionen und Lebensqualität-Subskalen auf.

Da die tumorassoziierte Fatigue stark mit der Lebensqualität korreliert, war es zu erwarten, dass ähnliche Zusammenhänge auftreten.

Die Zusammenhänge zwischen den psychischen Faktoren Schlaflosigkeit, Angst und Depressivität mit tumorassoziierter Fatigue und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden bereits in verschiedenen Studien beschrieben.^{3,44,49} Depression und Schlafstörungen sind assoziiert mit inflammatorischen Prozessen, sodass Zusammenhänge mit diskutierten pathophysiologischen Mechanismen der tumorassozierten Fatigue bestehen. Bereits vorbestehende psychische Probleme können zu erhöhter inflammatorischer Aktivität zum Zeitpunkt der Diagnose und somit zu einem erhöhten Risiko für Fatigue führen.^{10,11} Zudem werden sie als Faktoren, die Fatigue verstärken oder zu anhaltender Fatigue führen können, diskutiert.²² Mit Sportinterventionen können positive Effekte auch auf diese psychischen Faktoren erreicht werden.^{56,72,73} Jedoch können sie auch durch vermehrte körperliche Beschwerden und eine reduzierte Therapieadhärenz³ und reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit⁴³ der Teilnahme an einer Sportintervention im Weg stehen.

Signifikante Prädiktoren für Fatigue und Lebensqualität waren in dieser Arbeit der Hämoglobinwert und die Alltagsaktivität.

Zusammenhänge von Fatigue mit der Alltags- und sportlichen Aktivität wurden bereits beschrieben.⁷⁴ Körperliche Inaktivität ist mit inflammatorischen Prozessen assoziiert.¹⁰ Es stellt sich jedoch die Frage nach der Kausalität: Es ist sowohl denkbar,

dass Patienten mit geringerer körperlicher Aktivität vermehrt zu Fatigue neigen, gleichzeitig ist es auch möglich, dass die Patienten ihre Aktivität aufgrund bereits bestehender Fatigue einschränken. Aber die Bedeutung körperlicher Aktivität für Fatigue und Lebensqualität wird hervorgehoben.

Auch Zusammenhänge mit einem erniedrigten Hämoglobinwert wurden bereits beschrieben.⁴⁴ Hier stellt sich die Frage, inwiefern die tumorassoziierte Fatigue sich von Müdigkeit als Anämiesymptom abgrenzen lässt. Transfusionen im Rahmen der supportiven Therapie von akuten Leukämien können so eventuell eine Auswirkung auf Fatigue und Lebensqualität der Patienten nehmen.

5.5 Einfluss der Sportintervention auf die Entwicklung von Fatigue und Lebensqualität

Aufgrund der vielen Drop outs war die statistische Testung auf Unterschiede zwischen den Gruppen nicht sinnvoll, um die Auswirkungen der aeroben Ausdauerintervention auf Fatigue und Lebensqualität zu untersuchen. Deshalb wurden die Entwicklungen in den Gruppen deskriptiv beschrieben und verglichen. Dabei ist die Vergleichbarkeit der aktiven Kontrollgruppe aufgrund des unterschiedlichen Patientenkollektivs mit einem erhöhten Anteil an Patienten mit NHL schwierig. Zudem traten aufgrund der kleinen Fallzahlen bereits vor der Intervention große Streuungen und Baseline-Unterschiede auf. Baseline-Unterschiede zeigten sich jedoch auch in der Studie von Alibhai mit der bisher größten Studienpopulation bei diesem Patientenkollektiv.⁵

Die Fatigue reduzierte sich in der Interventions- und in der passiven Kontrollgruppe von t0 bis t2 für die meisten Dimensionen des MFI-Fragebogens. Über den Zeitraum der Induktionstherapie kann aufgrund unterschiedlicher Tendenzen in den Gruppen für die verschiedenen Fatigue-Dimensionen keine eindeutige Aussage getroffen werden. Der deutlichste Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der passiven Kontrollgruppe konnte bei der Entwicklung von Mental Fatigue beobachtet werden: Während sich die Mental Fatigue in der Gruppe mit aerober Ausdauerintervention verbesserte, der Median reduzierte sich um insgesamt 6,5 Punkte, blieb Mental Fatigue in der passiven Kontrollgruppe nach einer vorübergehenden Reduktion an t1 konstant.

Die Subskalen von Global health status/QoL und Emotional Functioning des EORTC-Fragebogens verbesserten sich in allen 3 Gruppen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität nahm also bei den Patienten mit akuten Leukämien und aggressiven Lymphomen nach der Diagnose zu. Global health status/QoL verbesserte sich dabei in der Gruppe mit aerober Ausdauerintervention am stärksten. Physical Functioning nahm in den beiden Gruppen mit Sportintervention von t0 bis t2 zu, während es in der passiven Kontrollgruppe zu einer Verschlechterung der körperlichen Funktionalität kam. Fatigue

als Symptomskala des EORTC-Fragebogens reduzierte sich in der Interventionsgruppe am stärksten (der Median sank von einem hohen Ausgangsniveau kommend um insgesamt 38,9 Punkte). In der aktiven Kontrollgruppe hingegen nahm sie zu. In der passiven Kontrollgruppe blieb die Fatigue zunächst konstant und reduzierte sich dann leicht (der Median sank 2,8 Punkte).

Auch in den anderen Studien mit ähnlichem Patientenkollektiv zu einem vergleichbaren Zeitpunkt gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppen, sondern lediglich innerhalb der Gruppen zwischen den Testzeitpunkten.^{17 69} So reduzierte sich die Fatigue in der Sportgruppe bei Alibhai 2015 signifikant, der Unterschied zu der Kontrollgruppe wurde dabei als klinisch relevant bewertet.⁵ In der Studie von Chang nahm die Fatigue in der Kontrollgruppe signifikant zu, während sie in der Interventionsgruppe konstant blieb.⁶⁹ In der Studie von Bryant wurden ebenfalls lediglich Trends beschrieben und nicht getestet. Die Fatigue verbesserte sich in der Interventionsgruppe und verschlechterte sich in der Kontrollgruppe.¹⁷

Eine Verbesserung der Fatigue auch in den Kontrollgruppen steht im Widerspruch dazu, dass typischerweise eine Zunahme der tumorassoziierten Fatigue während der Chemotherapie berichtet wird.¹⁰ Allerdings scheint es bei Patienten mit akuten Leukämien hier Abweichungen zu geben, da bei ihnen bereits in verschiedenen Studien eine Abnahme der Fatigue während des initialen Krankenhausaufenthaltes beschrieben wurde.⁴⁶ Eventuell hängt es mit dem Testzeitpunkt zusammen: Liegt dieser kurz vor der Entlassung, spielt vermutlich der Gedanke an den schon überstandenen Teil der Therapie und an zu Hause eine Rolle. Schließlich tritt während der stationären Aufenthalte mehr Fatiguesymptomatik auf als zu Hause.⁴⁴

Die Lebensqualität verbesserte sich in der Studie von Alibhai und Wehrle ebenfalls in Sport- und Kontrollgruppen, allerdings nicht signifikant.^{5,68} In Studien ohne Sportintervention verbesserte sich die Lebensqualität der Patienten während der Induktionstherapie signifikant.^{75,76} Dies steht im Kontrast zu den Nebenwirkungen der intensiven Therapie, aber auch hier könnte ein Testzeitpunkt kurz vor der Entlassung, eine Erholung von dem Schock der Diagnose, die Gewöhnung an die Situation, sowie die therapeutische Begleitung während des stationären Aufenthaltes eine Rolle spielen.

Bei den Studien mit Sportintervention lässt sich die Reduktion von Fatigue und Zunahme der Lebensqualität trotz der intensiven Induktionstherapie möglicherweise außerdem dadurch erklären, dass vor allem die Patienten mit geringerer Belastung durch Erkrankung und Therapie an Testungen und Interventionen teilnahmen.

Auch wenn sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit keine Evidenzen ableiten lassen, legen die Daten positive Effekte der aeroben Ausdauerintervention während der

Induktionstherapie akuter Leukämien und Lymphome auf die tumorassoziierte Fatigue und Lebensqualität nahe.

Zu anderen Zeitpunkten hatte eine Sportintervention bei Patienten mit akuten Leukämien hingegen einen signifikanten moderat positiven Effekt auf die Lebensqualität und Fatigue, wobei ein möglichst früher Beginn der Intervention positiv war.⁵⁵ Der Beginn der Induktionstherapie ist der früheste Zeitraum nach der Diagnose für eine Sportintervention. Allerdings scheint die regelmäßige Durchführung einer Sportintervention zu diesem Zeitpunkt aufgrund der Art der Erkrankung und Therapie ein schwierig behebbares Problem darzustellen. Für messbare Auswirkungen einer Sportintervention ist eine Regelmäßigkeit bei einer größeren Anzahl an Patienten notwendig. Dass körperliche Auswirkungen der Sportintervention häufig nicht messbar sind (so wurde trotz Ausdauerintervention keine Veränderung der Ausdauerleistungsfähigkeit oder Unterschiede im Vergleich mit Gruppen ohne Ausdauerintervention gemessen)⁶⁸, ist ein möglicher Hinweis, dass diese Regelmäßigkeit häufig nicht erreicht wird.

5.6 Limitation

Trotz der Rekrutierung von 72 Patienten konnten, wie bereits beschrieben, lediglich 16 Patienten alle Testungen und ausreichend Interventionen durchführen. Aus diesem Grund war eine multifaktorielle Varianzanalyse zur Auswertung des Einflusses der Sportintervention auf Fatigue und Lebensqualität während der Induktionstherapie von akuten Leukämien und aggressiven Lymphomen nicht möglich. Die Auswirkung der Sportintervention konnte nur durch Beschreibung von Trends erfasst werden, die Aussagekraft hierüber ist somit begrenzt. Dabei ist die Vergleichbarkeit der aktiven Kontrollgruppe aufgrund eines unterschiedlichen Patientenkollektivs mit einem erhöhten Anteil an Patienten mit aggressiven NHL schwierig. Zudem traten durch die geringen Fallzahlen bereits vor der Intervention große Streuungen und Baseline-Unterschiede auf. Aufgrund der vielen Drop outs muss außerdem diskutiert werden, dass die vorliegenden Daten vermutlich mehrheitlich von den Patienten stammen, die durch die Therapie und die Erkrankung weniger Einschränkungen hatten.

Neben den krankheits- und therapieassoziierten Symptomen war ein behebbarer Faktor der Zeitpunkt der t1 Testung. Diese sollte möglichst nah vor der Entlassung stattfinden, um die Durchführung von mehr Trainingseinheiten durch Nachholen von ausgefallenen Einheiten zu ermöglichen. Durch kurzfristige, nicht angekündigte Entlassungen konnten Patienten dann allerdings nicht mehr getestet werden.

Eine Verblindung war nicht möglich. Die Variablen dieser Arbeit wurden zum großen Teil durch von den Patienten ausgefüllte Fragebögen erhoben, da objektive Messverfahren für viele der untersuchten Konstrukte nicht existieren.

5.7 Empfehlung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Fatigue schon zu Beginn der Chemotherapie ein Problem bei den Patienten mit akuten Leukämien und aggressiven Lymphomen ist. Deshalb sollte das in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network zur tumorassoziierten Fatigue empfohlene Screening der Patienten auf das Vorliegen von Fatigue¹⁵ bereits zu Beginn der Chemotherapie durchgeführt werden.

Bei Patienten mit stärkerer Fatigue und geringerer Lebensqualität treten vermehrt Angst, Depressivität und Schlafstörungen auf. Hier ist eine Abgrenzung der unterschiedlichen Symptomkomplexe wichtig, da bei diesen zum Teil auch pharmakologische Therapien möglich sind.

Körperliche Aktivität ist ein Prädiktor für Fatigue, sie wird in der Leitlinie bereits während der Therapie von Krebserkrankungen empfohlen.¹⁵ Auch wenn hier die Frage nach der Kausalität unklar bleibt, wird die Bedeutung von körperlicher Aktivität noch einmal hervorgehoben. Aufgrund ihrer Bedeutung für Fatigue und Lebensqualität sollte eine Evaluation der körperlichen Aktivität bei den Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahmen stattfinden. Bei den Patienten gibt es Fehlannahmen, dass Bettruhe eine gute Therapie der Fatigue sei¹², sodass sie ihre körperliche Aktivität, die durch den stationären Aufenthalt bereits reduziert ist, weiter einschränken⁷⁷. Deshalb ist eine Aufklärung der Patienten über die Bedeutung von körperlicher Aktivität wichtig. Körperliche Aktivität hat zudem auch positive Effekte auf Depressivität und Schlafstörungen, die häufig gemeinsam mit tumorassoziiierter Fatigue auftreten.^{4,69}

Für die Erfassung der tumorassoziierten Fatigue sollten einheitliche Instrumente mit erprobten Grenzwerten entwickelt werden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen. Hierbei ist die Abgrenzung von Anämiesymptomatik und tumorassoziiierter Fatigue erforderlich.

Trotz der Rekrutierung von hohen Fallzahlen im Vergleich zu anderen randomisiert-kontrollierten Studien mit einem ähnlichen Patientenkollektiv zu einem vergleichbaren Zeitpunkt, war es nicht möglich, signifikante Auswirkungen von aerobem Ausdauertraining während der Induktionschemotherapie auf Fatigue und Lebensqualität abzuleiten. In anderen Studien wurde bisher eine Sportintervention als durchführbar beschrieben und die Durchführung größerer Studien empfohlen, um Evidenzen abzuleiten.⁶⁸

Doch die Durchführbarkeit einer regelmäßigen Sportintervention während der Induktionstherapie bei einer ausreichenden Anzahl an Patienten konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Bereits die Rekrutierung stellte eine Herausforderung dar und die regelmäßige Durchführung der Sportinterventionen war bei vielen der Patienten nicht möglich, da die zur Sicherheit des Trainings notwendigen Voraussetzungen nicht erfüllt wurden. Da dies vor allem an der Art der Erkrankung und Therapie sowie dem stationären Setting lag, stellt sich die Frage, inwiefern hier bei zukünftigen Studien eine Verbesserung erreicht werden kann. Ein individualisiertes Training scheint vorteilhaft, da so eine Anpassung an den Zustand des Patienten möglich ist, allerdings sind dann keine Aussagen über Art und Intensität des Trainings möglich. Und auch in Studien mit höherer Trainingsadhärenz lassen sich bisher keine signifikanten Ergebnisse feststellen. Diese Studie legt nahe, dass die Durchführbarkeit einer Studie mit einer Sportintervention während der Induktionstherapie bei akuten Leukämien und aggressiven Lymphomen aufgrund der Art der Erkrankung und der Therapie eingeschränkt ist.

Auch wenn die Evidenz für den Einsatz einer Sportintervention während der Induktionstherapie zur Verbesserung der Lebensqualität und Fatigue bisher weder in dieser noch in anderen Studien erbracht werden konnte, vermehren sich die Hinweise, dass die Patienten mit akuten Leukämien von der Sportintervention profitieren. Hinzu kommt die klinische Erfahrung sowohl in dieser als auch in anderen Studien, dass die Patienten, die in der Lage sind an den Interventionen teilzunehmen, sie als positiv wahrnehmen und das Gefühl haben, hiervon körperlich und psychisch zu profitieren.²⁶

Die Einrichtung spezieller Trainingsmöglichkeiten im stationären Setting und die individuelle Anleitung der Patienten erfordert hohen personellen und finanziellen Aufwand. Dieser Aufwand wird durch die unzureichende Evidenz bei Patienten mit akuten Leukämien und aggressiven Lymphomen während der Induktionstherapie bisher nicht unterstützt.

Körperliche Aktivität ist jedoch ein signifikanter Prädiktor für Fatigue und Lebensqualität, die klinische Erfahrung mit Sportinterventionen ist positiv, es gibt Hinweise in den randomisiert-kontrollierten Studien auf positive Auswirkungen und eine Evidenz bei anderen Krebserkrankungen. Deshalb sollten die Patienten immer wieder zu körperlicher Aktivität ermutigt werden und bestehende Möglichkeiten zu sportlichem Training nutzen dürfen. Denn Sport zusätzlich zur traditionellen Behandlung kann die klinische Versorgung stationärer hämatologischer Patienten verbessern.⁷⁸ Dabei sind sowohl Ausdauer-, Krafttraining und Mobilisationsübungen sicher, und mit positiven Effekten für die Aufrechterhaltung der körperlichen Leistungsfähigkeit verbunden.⁶⁸ Bereits Laufinterventionen auf dem Flur können hilfreich sein.⁶⁹ Die Beachtung von

Präferenzen der Patienten sowie individuelle Sportinterventionen sind vermutlich vorteilhaft.

Problematisch kann jedoch sein, dass Fatigue, Depressivität, Angst und Schlaflosigkeit, sowie eine reduzierte Lebensqualität auf der einen Seite durch die Sportintervention oder die Erhöhung der körperlichen Aktivität verbessert werden sollen, auf der anderen Seite aber auch Hinderungsgründe für eben diese darstellen können. Deshalb sollte der Frage nachgegangen werden, wie effektiv eine Erhöhung der körperlichen Aktivität von Patienten mit akuten Leukämien und Fatigue während des stationären Aufenthaltes erreicht werden kann. Bis hier effektive Ansätze entwickelt werden ist eine immer wiederkehrende Motivation zu körperlicher Aktivität von Seiten der Behandler wichtig. Dazu sollten alle Mitglieder des Behandlungsteams über den Wert von körperlichem Training für ihre Patienten bereits während der Therapie aufgeklärt werden.⁷⁹ Ein vorgeschlagener Ansatz, um die Aktivität von Krebspatienten zu erhöhen, ist die regelmäßige Wiederholung der folgenden drei Schritte durch onkologisch tätige Ärzte: Zunächst wird die aktuelle körperliche Aktivität der Patienten eingeschätzt, dann wird den Patienten zu mehr Bewegung geraten und sie werden schließlich an geeignete Sportprogramme oder Bewegungstherapeuten weitergeleitet.⁷⁹ Insbesondere während der Therapie, wenn die Patienten durch Nebenwirkungen der Therapie körperlich eingeschränkt sind, wird eine Anleitung der Patienten empfohlen.⁷⁹

Da neben körperlichem Training auch Entspannungsübungen, Massagen und kognitive Verhaltenstherapie bei tumorassoziierter Fatigue wirksam sind,⁸⁰ kann insbesondere bei Patienten mit starken Schwierigkeiten bei der Überwindung ihrer Inaktivität auch hierauf zurückgegriffen werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 2007; 12 Suppl 1: 4–10. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-4>.
- 2 Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1840–50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.4495>.
- 3 Alberts D, Lluria-Prevatt M, Kha S, Weihs K, eds. Supportive Cancer Care. Cham: Springer International Publishing, 2016.
- 4 Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, Monsef I, Elter T, Skoetz N. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD009075. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009075.pub3>.
- 5 Alibhai SMH, Durbano S, Breunis H, et al. A phase II exercise randomized controlled trial for patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy. *Leuk Res* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.08.012>.
- 6 Robert Koch-Institut (Hrsg), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Berlin, 2019. <https://doi.org/10.25646/5977>.
- 7 Korol EE, Wang S, Johnston K, Ravandi-Kashani F, Levis M, van Nooten F. Health-Related Quality of Life of Patients with Acute Myeloid Leukemia. A Systematic Literature Review. *Oncol Ther* 2017; 5: 1–16. <https://doi.org/10.1007/s40487-016-0039-6>.
- 8 Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA* 2017; 318: 197–98. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7156>.
- 9 Bouillet T, Bigard X, Brami C, et al. Role of physical activity and sport in oncology: scientific commission of the National Federation Sport and Cancer CAMI. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 94: 74–86. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.12.012>.
- 10 Bower JE. Cancer-related fatigue - mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 597–609. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.127>.
- 11 Heim ME, Glaus A, eds. Fatigue bei Krebserkrankungen. Erkennen, Behandeln, Vorbeugen. Stuttgart: Schattauer, 2015.
- 12 Luthy C, Cedraschi C, Pugliesi A, et al. Patients' views about causes and preferences for the management of cancer-related fatigue-a case for non-congruence with the physicians? *Support Care Cancer* 2011; 19: 363–70. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0826-9>.

- 13 Al Maqbali M, Al Sinani M, Al Naamani Z, Al Badi K, Tanash MI. Prevalence of Fatigue in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage* 2021; 61: 167-189.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.07.037>.
- 14 Karthikeyan G, Jumrani D, Prabhu R, Manoor UK, Supe SS. Prevalence of fatigue among cancer patients receiving various anticancer therapies and its impact on quality of life: a cross-sectional study. *Indian J Palliat Care* 2012; 18: 165–75. <https://doi.org/10.4103/0973-1075.105686>.
- 15 Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 1012–39. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0122>.
- 16 Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3 Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.1., 2017, AWMF Registernummer: 032/0540L. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.1.pdf (Zuletzt abgerufen am 02.03.2019).
- 17 Bryant AL, Deal AM, Battaglini CL, et al. The Effects of Exercise on Patient-Reported Outcomes and Performance-Based Physical Function in Adults With Acute Leukemia Undergoing Induction Therapy. *Integr Cancer Ther* 2017: 1534735417699881. <https://doi.org/10.1177/1534735417699881>.
- 18 Steindorf K, Schmidt ME, Zimmer P. Sport und Bewegung mit und nach Krebs – wer profitiert, was ist gesichert? *Dtsch Med Wochenschr* 2018; 143: 309–15. <https://doi.org/10.1055/s-0043-106885>.
- 19 Krebs S, Berling-Ernst A, Halle M. Sporttherapie bei Krebs. *Sportverletz Sportschaden* 2017. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115187>.
- 20 Zhou Y, Zhu J, Gu Z, Yin X. Efficacy of Exercise Interventions in Patients with Acute Leukemia: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016; 11: e0159966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159966>.
- 21 Niederwieser, D., Schwind S, Jäkel N, Vucinic V, Gökbüget N. Akute Leukämien. *Onkologie heute* 2016; 15: 35–39.
- 22 Zeller B, Loge JH, Kanellopoulos A, Hamre H, Wyller VB, Ruud E. Chronic fatigue in long-term survivors of childhood lymphomas and leukemia: persistence and associated clinical factors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36: 438–44. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000051>.
- 23 Possinger K, Regierer AC, Eucker J, eds. *Klinikleitfaden Hämatologie Onkologie*. München, Deutschland: Elsevier, 2018.
- 24 Gökbüget N, Baldus C, Brüggemann M, Hauswirth AW, Schanz U. Akute Lymphatische Leukämie (ALL). Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen C91.00Leitlinie.

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html> (Zuletzt abgerufen am 02.03.2019).
- 25 Gheyasi F, Baraz S, Malehi AS, Ahmadzadeh A, Salehi R, Vaismoradi M. Effect of the Walking Exercise Program on Cancer-Related Fatigue in Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 1661–66. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.6.1661>.
 - 26 Bryant AL, Walton AL, Pergolotti M, et al. Perceived Benefits and Barriers to Exercise for Recently Treated Adults With Acute Leukemia. *Oncol Nurs Forum* 2017; 44: 413–20. <https://doi.org/10.1188/17.ONF.413-420>.
 - 27 Racil Z, Buresova L, Brejcha M, et al. Clinical and laboratory features of leukemias at the time of diagnosis. An analysis of 1,004 consecutive patients. *Am J Hematol* 2011; 86: 800–03. <https://doi.org/10.1002/ajh.22100>.
 - 28 Possinger K, Regierer AC, Eucker J, eds. Facharztwissen Hämatologie Onkologie. München, Deutschland: Elsevier, 2017.
 - 29 Röllig C, Beelen DW, Braess J, et al. Akute Myeloische Leukämie (AML). Leitlinie ICD-10 C92.-, ICD-10 C93.- Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html> (Zuletzt abgerufen am 25.02.2019).
 - 30 Casulo C, Friedberg JW. Burkitt lymphoma- a rare but challenging lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018; 31: 279–84. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2018.07.013>.
 - 31 Gastwirt P, Roschewski M. Management of Adults With Burkitt Lymphoma. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2018; 16.
 - 32 Kraywinkel K, Spix C. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. *Onkologe* 2017; 23: 499–503. <https://doi.org/10.1007/s00761-017-0249-z>.
 - 33 Leak Bryant A, Lee Walton A, Shaw-Kokot J, Mayer DK, Reeve BB. Patient-reported symptoms and quality of life in adults with acute leukemia. A systematic review. *Oncol Nurs Forum* 2015; 42: E91-E101. <https://doi.org/10.1188/15.ONF.E91-E101>.
 - 34 Kreuzer K-A, Beyer J, eds. Hämatologie und Onkologie. Fallorientierte Darstellung - rationale Diagnostik und Therapie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2016.
 - 35 Portenoy RK, Itri LM. Cancer-Related Fatigue: Guidelines for Evaluation and Management. *Oncologist* 1999; 4: 1–10. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.4-1-1>.
 - 36 Kisiel-Sajewicz K, Siemionow V, Seyidova-Khoshknabi D, et al. Myoelectrical manifestation of fatigue less prominent in patients with cancer related fatigue. *PLoS ONE* 2013; 8: e83636. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083636>.

- 37 Hampson JP, Zick SM, Khabir T, Wright BD, Harris RE. Altered resting brain connectivity in persistent cancer related fatigue. *Neuroimage Clin* 2015; 8: 305–13. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.04.022>.
- 38 Yang S, Chu S, Gao Y, et al. A Narrative Review of Cancer-Related Fatigue (CRF) and Its Possible Pathogenesis. *Cells* 2019; 8. <https://doi.org/10.3390/cells8070738>.
- 39 Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2020; 31: 713–23. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.016>.
- 40 Horneber M, Fischer I, Dimeo F, Ruffer JU, Weis J. Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 161. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0161>.
- 41 O'Higgins CM, Brady B, O'Connor B, Walsh D, Reilly RB. The pathophysiology of cancer-related fatigue. Current controversies. *Support Care Cancer* 2018; 26: 3353–64. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4318-7>.
- 42 Eyob T, Ng T, Chan R, Chan A. Impact of chemotherapy on cancer-related fatigue and cytokines in 1312 patients. A systematic review of quantitative studies. *Curr Opin Support Palliat Care* 2016; 10: 165–79. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000205>.
- 43 Miladinia M, Baraz S, Ramezani M, Malehi AS. The relationship between pain, fatigue, sleep disorders and quality of life in adult patients with acute leukaemia: During the first year after diagnosis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018; 27. <https://doi.org/10.1111/ecc.12762>.
- 44 Wang XS, Giralt SA, Mendoza TR, et al. Clinical factors associated with cancer-related fatigue in patients being treated for leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1319–28. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.5.1319>.
- 45 Minton O, Alexander S, Stone PC. Identification of factors associated with cancer related fatigue syndrome in disease-free breast cancer patients after completing primary treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 513–20. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2284-1>.
- 46 Leak Bryant A, Coffman EM, Phillips B, et al. Symptoms, Mobility and Function, and Quality of Life in Adults With Acute Leukemia During Initial Hospitalization. *Oncol Nurs Forum* 2018; 45: 653–64. <https://doi.org/10.1188/18.ONF.653-664>.
- 47 Park HY, Jeon HJ, Bang YR, Yoon I-Y. Multidimensional Comparison of Cancer-Related Fatigue and Chronic Fatigue Syndrome: The Role of Psychophysiological Markers. *Psychiatry Investig* 2019; 16: 71–79. <https://doi.org/10.30773/pi.2018.10.26>.
- 48 Lacourt TE, Vichaya EG, Escalante C, et al. An effort expenditure perspective on cancer-related fatigue. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 96: 109–17. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.06.009>.

- 49 Howell D, Oliver TK, Keller-Olaman S, et al. A Pan-Canadian practice guideline: prevention, screening, assessment, and treatment of sleep disturbances in adults with cancer. *Support Care Cancer* 2013; 21: 2695–706. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1823-6>.
- 50 Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab* 2018; 27: 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.015>.
- 51 Moore SC, Lee I-M, Weiderpass E, et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 816–25. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.1548>.
- 52 Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2593–604. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.07.028>.
- 53 Fassier P, Zelek L, Partula V, et al. Variations of physical activity and sedentary behavior between before and after cancer diagnosis: Results from the prospective population-based NutriNet-Santé cohort. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4629. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004629>.
- 54 Dimeo F, Bertz H, Finke J, Fetscher S, Mertelsmann R, Keul J. An aerobic exercise program for patients with haematological malignancies after bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 1996; 18: 1157–60.
- 55 Liang Y, Zhou M, Wang F, Wu Z. Exercise for physical fitness, fatigue and quality of life of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48: 1046–57. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy144>.
- 56 Smith-Turchyn J, Richardson J. A systematic review on the use of exercise interventions for individuals with myeloid leukemia. *Support Care Cancer* 2015; 23: 2435–46. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2752-3>.
- 57 Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51: 2375–90. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>.
- 58 Tian L, Lu HJ, Lin L, Hu Y. Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2016; 24: 969–83. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2953-9>.
- 59 Wang Q, Zhou W. Roles and molecular mechanisms of physical exercise in cancer prevention and treatment. *J Sport Health Sci* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.07.008>.

- 60 Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; 39: 315–25.
- 61 Lin J-MS, Brimmer DJ, Maloney EM, Nyarko E, Belue R, Reeves WC. Further validation of the Multidimensional Fatigue Inventory in a US adult population sample. *Popul Health Metr* 2009; 7: 18. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-7-18>.
- 62 Schwarz R, Krauss O, Hinz A. Fatigue in the general population. *Onkologie* 2003; 26: 140–44. <https://doi.org/10.1159/000069834>.
- 63 Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brussels: EORTC, 2001.
- 64 Beekman E, Verhagen A. Clinimetrics. Hospital Anxiety and Depression Scale. *J Physiother* 2018; 64: 198. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2018.04.003>.
- 65 Hartung TJ, Friedrich M, Johansen C, et al. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) as screening instruments for depression in patients with cancer. *Cancer* 2017; 123: 4236–43. <https://doi.org/10.1002/cncr.30846>.
- 66 Scharhag-Rosenberger F, Becker T, Streckmann F, Schmidt K, et al. Studien zu körperlichem Training bei onkologischen Patienten: Empfehlungen zu den Erhebungsmethoden. *Dtsch Z Sportmed* 2014; 2014: 304–13. <https://doi.org/10.5960/dzsm.2014.148>.
- 67 Battaglini CL, Hackney AC, Garcia R, Groff D, Evans E, Shea T. The effects of an exercise program in leukemia patients. *Integr Cancer Ther* 2009; 8: 130–38. <https://doi.org/10.1177/1534735409334266>.
- 68 Wehrle A, Kneis S, Dickhuth H-H, Gollhofer A, Bertz H. Endurance and resistance training in patients with acute leukemia undergoing induction chemotherapy - a randomized pilot study. *Support Care Cancer* 2019; 27: 1071–79. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4396-6>.
- 69 Chang P-H, Lai Y-H, Shun S-C, et al. Effects of a walking intervention on fatigue-related experiences of hospitalized acute myelogenous leukemia patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 524–34. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.06.013>.
- 70 Singer S, Kuhnt S, Zwerenz R, et al. Age- and sex-standardised prevalence rates of fatigue in a large hospital-based sample of cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 105: 445–51. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.251>.
- 71 Giesinger JM, Loth FLC, Aaronson NK, et al. Thresholds for clinical importance were established to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research. *J Clin Epidemiol* 2020; 118: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.10.003>.

- 72 Radovic S, Gordon MS, Melvin GA. Should we recommend exercise to adolescents with depressive symptoms? A meta-analysis. *J Paediatr Child Health* 2017; 53: 214–20. <https://doi.org/10.1111/jpc.13426>.
- 73 Bergenthal N, Will A, Streckmann F, et al. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD009075. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009075.pub2>.
- 74 Buffart LM, Backer IC de, Schep G, Vreugdenhil A, Brug J, Chinapaw MJM. Fatigue mediates the relationship between physical fitness and quality of life in cancer survivors. *J Sci Med Sport* 2013; 16: 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2012.05.014>.
- 75 Tinsley SM, Sutton SK, Thapa R, Lancet J, McMillan SC. Treatment Choices: A Quality of Life Comparison in Acute Myeloid Leukemia and High-risk Myelodysplastic Syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17S: S75-S79. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.02.016>.
- 76 El-Jawahri A, Abel GA, Traeger L, et al. Quality of life and mood of older patients with acute myeloid leukemia (AML) receiving intensive and non-intensive chemotherapy. *Leukemia* 2019; 33: 2393–402. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0449-1>.
- 77 Boucher NA, Johnson KS, LeBlanc TW. Acute Leukemia Patients' Needs: Qualitative Findings and Opportunities for Early Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2018; 55: 433–39. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.09.014>.
- 78 Duregon F, Gobbo S, Bullo V, et al. Exercise prescription and tailored physical activity intervention in onco-hematology inpatients, a personalized bedside approach to improve clinical best practice. *Hematol Oncol* 2019; 37: 277–84. <https://doi.org/10.1002/hon.2576>.
- 79 Schmitz KH, Campbell AM, Stuver MM, et al. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 468–84. <https://doi.org/10.3322/caac.21579>.
- 80 Hilfiker R, Meichtry A, Eicher M, et al. Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: a systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018; 52: 651–58. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096422>.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Studienablauf
- Abbildung 2: Drop outs
- Abbildung 3: Anzahl der Trainingseinheiten auf dem Fahrradergometer in der Interventionsgruppe
- Abbildung 4: Anzahl der Mobilisationseinheiten in der aktiven Kontrollgruppe
- Abbildung 5: Häufigkeiten General Fatigue der Studienpopulation an t0
- Abbildung 6: Häufigkeiten Global health status/QoL der Studienpopulation an t0
- Abbildung 7: Korrelation zwischen Global health status/QoL und General Fatigue
- Abbildung 8: Entwicklung von General Fatigue von t0 bis t2
- Abbildung 9: Entwicklung von Physical Fatigue von t0 bis t2
- Abbildung 10: Entwicklung von Reduced Activity von t0 bis t2
- Abbildung 11: Entwicklung von Reduced Motivation von t0 bis t2
- Abbildung 12: Entwicklung von Mental Fatigue von t0 bis t2
- Abbildung 13: Entwicklung von Global health status/QoL von t0 bis t2
- Abbildung 14: Entwicklung von Physical Functioning von t0 bis t2
- Abbildung 15: Entwicklung von Emotional Functioning von t0 bis t2
- Abbildung 16: Entwicklung von Fatigue von t0 bis t2

7.2 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Anzahl der unterschiedlichen Trainingseinheiten der Patienten aus der Interventionsgruppe mit ausreichend Einheiten
- Tabelle 2: Anzahl der unterschiedlichen Trainingseinheiten der Patienten aus der aktiven Kontrollgruppe mit ausreichend Einheiten
- Tabelle 3: Patientencharakteristika der Studienpopulation und der Patienten mit vollständiger Studienteilnahme in den randomisierten Gruppen
- Tabelle 4: Deskriptive Statistik des MFI-20 Fragebogens an t0
- Tabelle 5: Deskriptive Statistik der untersuchten Subskalen des EORTC-Fragebogens an t0
- Tabelle 6: Korrelation der Dimension des MFI-Fragebogens mit Global health status/QoL
- Tabelle 7: Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter General Fatigue
- Tabelle 8: Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Physical Fatigue
- Tabelle 9: Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Reduced Activity
- Tabelle 10: Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Reduced Motivation
- Tabelle 11: Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Mental Fatigue
- Tabelle 12: Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß von Global health status/QoL
- Tabelle 13: Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß von Physical Functioning
- Tabelle 14: Vergleich der Verteilungen möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß von Emotional Functioning
- Tabelle 15: Vergleich der Verteilungen unabhängiger Variablen bei Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß von Fatigue
- Tabelle 16: Multiple lineare Regression für General Fatigue an t0
- Tabelle 17: Multiple lineare Regression für Global health status/QoL an t0

7.3 Material

Patienteninformation

Studie zur Linderung von Chemotherapie-Nebenwirkungen durch Bewegungstherapie

Liebe Patientinnen und Patienten,

Sie werden gegenwärtig in der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln wegen einer Krebserkrankung behandelt. Die Behandlung kann zahlreiche Nebenwirkungen haben, wie unter anderem Übelkeit und allgemeine Erschöpfung. Nicht selten geht eine chemotherapeutische Behandlung auch mit einer zeitweisen Verlangsamung des Denkens, Konzentrationsschwierigkeiten und/oder leichten Gedächtnisschwierigkeiten einher. Jüngere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Bewegung parallel zur Chemotherapie einem solchen Abbau kognitiver Leistungsfähigkeit entgegenwirken könnte. Um dies weiter zu überprüfen, führt die Deutsche Sporthochschule Köln in Zusammenarbeit mit dem Uniklinikum Köln eine Studie durch, die wir Ihnen im Folgenden gerne vorstellen möchten:

Ziel der Studie

Wir möchten überprüfen, ob Bewegungstherapie einen Chemotherapie-induzierten Abbau kognitiver Leistungen lindern kann.

Was sind die Symptome von Chemotherapie-induzierten kognitiven Einschränkungen?

Einige Patienten berichten davon, dass sie ihr Denken verlangsamt erleben und es ihnen schwer fällt sich in gewohnter Weise auf eine Sache zu konzentrieren. Auch Vergesslichkeit kann vorkommen. Die Abweichung von der gewohnten kognitiven Leistungsfähigkeit erleben viele Patienten als sehr unangenehm bzw. als erhebliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität.

Was erwartet mich in der Studie?

Falls Sie sich zur Teilnahme an der Studie entschließen, werden sie zunächst per Zufall der Versuchsgruppe oder der Kontrollgruppe zugeordnet.

Patienten, die der Kontrollgruppe zugeordnet wurden, erhalten das ganz normale Behandlungsprogramm, das bei Ihrer Erkrankung, auf dem gegenwärtigen

Forschungsstand, die größtmöglichen Heilungserfolge verspricht. Es findet kein Training statt.

In der Versuchsgruppe werden die Patienten zusätzlich zur Standardbehandlung 3x pro Woche à 15-30 Minuten von einem Bewegungstherapeuten betreut. Die Bewegungstherapie wird dabei in Einzelbetreuung bei Ihnen auf der Station während Ihrer Chemotherapie stattfinden. Die Bewegungstherapieeinheiten werden auf Ihren aktuellen Gesundheitszustand angepasst. Sollten Sie physisch oder psychisch nicht in der Lage für körperliche Betätigung sein, führen wir auch Einheiten im Bett durch oder legen den Schwerpunkt auf Entspannungsverfahren. Das Training begleitet Sie bis zum Abschluss Ihrer Induktionstherapie, wobei wir pro Woche ca. 3 Einheiten mit Ihnen durchführen. Zu 4 festgelegten Zeitpunkten möchten wir gerne einige Tests mit Ihnen durchführen - sie verteilen sich folgendermaßen:

Studienbeginn (1), während der Therapie (2), zum Ende der Induktionsphase (3) und zu Beginn der Konsolidierungsphase (4). Diese Tests sind allesamt nichtinvasiv und mit keinerlei Schmerzen oder bekannten Risiken verbunden. Die Tests zu den Zeitpunkten 1, 3 und 4 umfassen einige Kognitionstests an einem Computer (2x 30 Minuten) und die Bestimmung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit durch eine Handkraftmessung und einen Ausdauerstest (max. 30 Minuten). Der Ausdauerstest ist eine stufenweise gesteigerte Belastung auf einem Fahrradergometer. Die Analyse Ihrer Wattleistung ermöglicht uns das Training an Ihre derzeitige Leistungsfähigkeit anzupassen. Außerdem werden Sie gebeten einige Fragebögen auszufüllen (~15 Minuten).

Die beschriebenen Testverfahren werden nicht alle hintereinander, sondern an zwei verschiedenen Tagen, aber möglichst innerhalb einer Woche mit Ihnen durchgeführt. Dagegen beinhaltet der zweite Testzeitpunkt nur einen Tag an dem eine kurze kognitive Testung stattfindet.

Im Rahmen Ihrer Chemotherapie wird Ihr Blutbild engmaschig überwacht. Dazu wird Ihnen regelmäßig Blut abgenommen und anschließend analysiert. Bei Teilnahme an unserer Studie werden wir einen kleinen Teil dieses, Ihnen im Rahmen der klinischen Routineuntersuchungen entnommenen Bluts, zur Bestimmung Ihres Immunstatus und einiger Wachstumsfaktoren verwenden. Zur klinischen Routine zusätzliche Blutentnahmen fallen bei Teilnahme an unserer Studie nicht für Sie an. Insgesamt sollen 66 Patienten an der Studie teilnehmen.

Warum sollte ich mitmachen?

Eine (temporäre) Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit ist eine häufige Nebenwirkung der chemotherapeutischen Behandlung, der Sie sich (in Kürze) unterziehen werden. Vieles spricht dafür, dass Bewegungstherapie dem entgegenwirken könnte.

Darüber hinaus ist wissenschaftlich bereits gut belegt, dass bewegungstherapeutische Interventionen sich positiv auf eine Reihe weiterer Nebenwirkungen und Komplikationen der Chemotherapie auswirken und die Lebensqualität der Patienten dadurch enorm steigern können. Mit Ihrer Teilnahme helfen Sie uns die Bewegungstherapie als wichtigen Baustein der unterstützenden Therapie krebserkrankter Patienten weiter zu verbessern.

Muss ich mit Komplikationen oder Nebenwirkungen rechnen?

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

Sie dürfen an der Studie teilnehmen, wenn Sie:

- älter als 18 Jahre alt sind
- sich einer stationären Behandlung Ihrer hämatologischen Erkrankung in der Klinik I für innere Medizin der Uniklinik Köln unterziehen

Womit muss ich bei Teilnahme an der Studie rechnen:

- nach Ihrer Zustimmung werden Sie zeitnah an zwei Tagen den Anfangstests unterzogen, um Ihre anfängliche kognitive und körperliche Leistung zu bestimmen (1. Testung)
- Danach werden Sie zufällig der Versuchs- (Training) oder Kontrollgruppe (kein Training, nur die Testungen) zugeteilt
- Wenn Sie der Versuchsgruppe zugeteilt wurden, werden Sie drei Mal wöchentlich Bewegungstherapieeinheiten à 30 min absolvieren
- Art der Einheit hängt von Ihrem Gesundheitszustand ab (enge Abstimmung mit den behandelnden Ärzten)
- Tag und Zeit der Intervention werden wir gemeinsam abstimmen
- In Absprache mit uns absolvieren Sie einmalig vor und nach einem Training eine Kurzversion der kognitiven Tests („Akuttestung“, 2. Testung, Dauer ca. 2x 30 min.)
- Nach Ende Ihrer Induktionstherapie werden Sie ein drittes Mal getestet und die Bewegungstherapie endet an dieser Stelle, sofern Sie in der Versuchsgruppe waren (3. Testung)
- Nach 2 weiteren Wochen, bzw. bei Wiederaufnahme in der Klinik, werden Sie ein letztes Mal kognitiv und körperlich getestet. Insgesamt gibt es also 4 Testzeitpunkte innerhalb von ca. 6 bis 9 Wochen.

Freiwilligkeit

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und kann von Ihnen jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen werden. Die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme wird vor Studienbeginn von Ihnen unterschrieben (§14 Absatz2 BDSG).

Datenschutzinformationen

In dieser Studie werden von Ihnen personenbezogene Daten zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung erhoben. Der Schutz Ihrer personenbezogenen Daten ist für uns dabei ein zentrales Anliegen. Dementsprechend fühlen wir uns den gesetzlichen Vorgaben, insbesondere der europäischen Datenschutz-Grundverordnung (nachfolgend bezeichnet als „DS-GVO“), dem Datenschutzgesetz des Landes Nordrhein-Westfalen und dem Hochschulgesetz des Landes Nordrhein-Westfalen verpflichtet.

Mit diesen Datenschutzbestimmungen informieren wir Sie gemäß Art. 13 und 14 DS-GVO über den Umgang mit Ihren personenbezogenen Daten und Ihre Rechte nach der DS-GVO.

Verantwortliche Stelle im Sinne der Datenschutzgesetze ist die

Deutsche Sporthochschule Köln
Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
Abteilung für molekulare und zelluläre Sportmedizin
Am Sportpark Müngersdorf 6
50933 Köln
Deutschland
Tel.: 0221 4982 5440
E-Mail: p.zimmer@dshs-koeln.de

Der Datenschutzbeauftragte der verantwortlichen Stelle kann wie folgt kontaktiert werden:

Deutsche Sporthochschule Köln
Der Datenschutzbeauftragte
- persönlich -
Am Sportpark Müngersdorf 6
50933 Köln
Deutschland
E-Mail: datenschutz@dshs-koeln.de

An der Uniklinik Köln können Sie sich außerdem an folgende Stelle wenden:

Dieter Hartmann
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Deutschland
Telefon +49 221 478-86888
E-Mail: datenschutz@uk-koeln.de

Ihre Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nur in pseudonymisierter bzw. codierter Form gespeichert um eine wissenschaftliche Auswertung zu ermöglichen. Ein Rückschluss auf ihre Person ist somit nicht möglich. Nur die Studienleitung ist in der Lage, Ihre Person zu identifizieren. Im Falle einer Veröffentlichung der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Daten, die für diese Studie nicht bei Ihnen erhoben wurden, stammen aus den Informationssystemen ORBIS und MEONA der Uniklinik Köln.

Die im Rahmen des üblichen wissenschaftlichen Standards etablierte Speicherdauer beträgt 10 Jahre nach Beendigung der Studie. Nach Ablauf der Aufbewahrungsfrist werden Ihre Daten gelöscht/vernichtet.

Aufgrund der Erhebung und Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten haben Sie uns gegenüber folgende Rechte hinsichtlich der Sie betreffenden personenbezogenen Daten:

- Recht auf Auskunft nach Art. 15 DS-GVO,
- Recht auf Berichtigung Ihrer Daten nach Art. 16 DS-GVO oder Löschung Ihrer Daten nach Art. 17 DS-GVO,
- Recht auf Einschränkung der Verarbeitung nach Art. 18 DS-GVO,
- Recht auf Datenübertragbarkeit nach Art. 20 DS-GVO.
- Sofern die Datenverarbeitung auf Grundlage einer Einwilligung (Art. 6 Abs. 1 S. 1 a) DS-GVO erfolgt, haben Sie gemäß Art. 7 Abs. 3 DS-GVO das Recht auf jederzeitigen Widerruf Ihrer Einwilligung, ohne dass die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung berührt wird.
- Soweit Sie der Ansicht sind, dass Ihre vorstehend aufgeführten Rechte im Sinne des geltenden Datenschutzrechts verletzt sind, haben Sie zudem nach Art. 77 DS-GVO

das Recht sich bei der zuständigen Aufsichtsbehörde zu beschweren. Hierzu können Sie sich an

die Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen,
Kavalleriestraße 2-4, 40213 Düsseldorf
Postfach 20 04 44, 40102 Düsseldorf,
Telefon: 0211 38424 – 0
E-Mail unter poststelle@ldi.nrw.de

wenden. Weitere Informationen erhalten Sie unter <http://www.ldi.nrw.de>.

**Schriftliche Einverständniserklärung des Probanden
zur Teilnahme an der Studie**

- Bitte lesen Sie dieses Formular sorgfältig durch.
- Bitte fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstehen oder weitere Informationen brauchen.

Titel der Studie:
Studie zur Linderung von Chemotherapie-Nebenwirkungen durch Bewegungstherapie

Studienleitung
Deutsche Sporthochschule Köln
Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
Abteilung Molekulare und Zelluläre Sportmedizin
(Direktor: Prof. Dr. W. Bloch)

Dr. Dr. Philipp Zimmer
Deutsche Sporthochschule Köln
Am Sportpark Müngersdorf 6
50933 Köln

Ort der Studie:
Klinik I für Innere Medizin
Uniklinik Köln
Gebäude 9, 5./11./15./16. OG
Kerpener Straße 62
50937 Köln

Wissenschaftlicher Mitarbeiter:

Proband (ID):	Name:	Vorname:
	Geburtsdatum:	

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

- Ich bin mir bewusst, dass während der Studie die in der Patienteninformation genannten Anforderungen und Einschränkungen einzuhalten sind.

(Ort, Datum)	Unterschrift des Probanden
(Ort, Datum)	Unterschrift des wiss. Mitarbeiters

Ärztliche Unbedenklichkeitserklärung

Aus medizinischer Sicht bestehen keine Kontraindikationen für die Teilnahme der hier beschriebenen Studie.

(Ort, Datum)	Unterschrift des Arztes
--------------	-------------------------

Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung

Bei diesem Projekt werden persönliche Daten und medizinische Befunde auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern über Sie erhoben und in verschlüsselter Form (numerischer Code) weitergegeben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser projektbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme eine freiwillige Einwilligung voraus.

Sie können Ihre Einwilligungserklärung jederzeit mit Wirkung für die Zukunft widerrufen. Ihre personenbezogenen Daten werden dann unverzüglich gelöscht, soweit die weitere Speicherung nicht auf Grundlage einer gesetzlichen Vorschrift gestattet und geboten ist. Durch den Widerruf der Einwilligungserklärung wird die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligungserklärung bis zum Widerruf erfolgten Datenverarbeitung nicht berührt.

Ich willige in die Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten ein.

Datum

Unterschrift des Probanden

Körperliche Aktivitätsskalen (KAS)

ID: Geburtstag: Größe (m): Gewicht (kg): Geschlecht(m/w):
Datum der Diagnose: Diagnose:

Bitte markieren Sie mit einem Strich auf den schwarzen Balken die Stelle, an der Sie Ihr Aktivitätsniveau einschätzen. Zur Erklärung ein Beispiel:

Eine Person wird nach Ihrem Aktivitätsniveau in den letzten vier Wochen gefragt. Sie schätzt sich selbst als durchschnittlich aktiv ein. Dementsprechend markiert Sie einen Bereich in der Mitte der Skala.

Beispiel: Wenig aktiv  Sehr aktiv

Wie schätzen Sie Ihr Aktivitätsniveau im Alltag, z. B. körperliche Aktivität im Beruf, Gartenarbeit, Fortbewegung zu Fuß oder mit dem Rad, in folgenden Zeiträumen ein? (Sport soll hier nicht berücksichtigt werden)

- a)...bezogen auf die letzten vier Wochen? Wenig aktiv  Sehr aktiv
- b)...unmittelbar vor Ihrer Diagnose? Wenig aktiv  Sehr aktiv
- c)...unmittelbar nach Ihrer Diagnose? Wenig aktiv  Sehr aktiv
- d)...während Ihrer medizinischen Therapie? Wenig aktiv  Sehr aktiv
- e)...bezogen auf Ihr gesamtes Leben? Wenig aktiv  Sehr aktiv

Wie schätzen Sie Ihre sportliche Aktivität während der folgenden Zeiträume ein? Sportliche Aktivitäten sind Tätigkeiten, die das Ziel haben sich zu bewegen ohne dabei eine andere Intention zu verfolgen.

- f)...bezogen auf die letzten vier Wochen? Wenig aktiv  Sehr aktiv
- g)...unmittelbar vor Ihrer Diagnose? Wenig aktiv  Sehr aktiv
- h)...unmittelbar nach Ihrer Diagnose? Wenig aktiv  Sehr aktiv
- i)...während Ihrer medizinischen Therapie? Wenig aktiv  Sehr aktiv
- j)...bezogen auf Ihr gesamtes Leben? Wenig aktiv  Sehr aktiv

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!