

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Kardiovaskuläre Einflussfaktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von onkologischen Patienten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Katharina Gödde

aus

Lippstadt

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. Dr. med. S. von Haehling

Ko-Betreuer/in: PD Dr. med. F. Braulke

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. Dr. med. S. von Haehling

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. T. Liersch

Drittreferent/in: Prof. Dr. mult. T. Meyer (Promotor-Vertretung)

Datum der mündlichen Prüfung: 05.03.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Kardiovaskuläre Einflussfaktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von onkologischen Patienten" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Evertz R, Gödde K, Diehl C, Valentova M, Garfias-Veitl T, Braulke F, Wulf GG, Overbeck TR, Bleckmann A, König AO, et al. (2022): Cardiovascular and metabolic determinants of quality of life in patients with cancer. *ESC Heart Fail* 10, 167–176

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Tumorerkrankungen in Deutschland	1
1.2 (Gesundheitsbezogene) Lebensqualität	3
1.3 Erfassung der Lebensqualität	4
1.3.1 Karnofsky Performance Scale	5
1.3.2 EORTC QLQ-C30	5
1.4 HRQoL bei onkologischen Patienten.....	7
1.4.1 Funktionsfähigkeiten.....	7
1.4.2 Symptomlast.....	7
1.4.3 Zusammenspiel der Funktionsskalen und Symptomlast.....	10
1.5 Kardiovaskuläre Einflussfaktoren.....	12
1.6 Zielsetzung/ Fragestellung	12
2 Material und Methoden	14
2.1 Studienpopulation	14
2.2 Studienablauf.....	16
2.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung	16
2.2.2 Fragebogen EORTC QLQ-C30	16
2.2.3 Bestimmung von Laborparametern.....	19
2.2.4 Apparative Diagnostik.....	20
2.2.5 Follow-up: Überlebensstatus	23
2.3 Datenverarbeitung und Statistik.....	23
2.4 Ethische und rechtliche Aspekte	24
3 Ergebnisse.....	26
3.1 Charakterisierung der Studienpopulation	26
3.1.1 HRQoL.....	27
3.1.2 Ergebnisse der Anamnese und klinischen Untersuchung.....	32
3.1.3 Ergebnisse der Labor- und apparativen Diagnostik	35
3.1.4 Relevante Vergleiche nach Geschlecht und Tumorart.....	38
3.2 Korrelation und einfache lineare Regression bezüglich der HRQoL	39
3.3 Einfache und multiple logistische Regression bezüglich einer niedrigen HRQoL.....	42
4 Diskussion.....	46
4.1 Einschränkung der HRQoL	46
4.1.1 Gesamt-HRQoL.....	46
4.1.2 Funktionsskalen.....	49

4.1.3	Symptomskalen.....	51
4.2	Einflussfaktoren auf die HRQoL	56
4.2.1	Alter	56
4.2.2	Gewichtsverlust/ Kachexie	57
4.2.3	Hand Grip Strength	61
4.2.4	Hämoglobin/ Anämie	63
4.2.5	Herzfrequenz.....	66
4.3	Potenzielle therapeutische Optionen	70
4.4	Limitationen	72
5	Zusammenfassung.....	73
6	Anhang	75
7	Literaturverzeichnis	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Absolute Anzahl und prozentuale Verteilung der Neuerkrankungen an verschiedenen Tumorarten 2017 in Deutschland.....	2
Abbildung 2: Modifiziertes konzeptionelles Modell der HRQoL.....	11
Abbildung 3: Selektion der Patientensubpopulation.....	15
Abbildung 4: Tumorarten der Studienpopulation.....	26
Abbildung 5: EORTC QLQ-C30 der Studienpopulation.....	27
Abbildung 6: Ergebnisse der Funktions- und Symptomskalen.....	30
Abbildung 7: Vergleich der Funktions- und Symptomskalen gruppiert nach dem Median des Summary Scores.....	31
Abbildung 8: Kachexie und Herzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$	37
Abbildung 9: Hämoglobin und Hand Grip Strength.....	37
Abbildung 10: Hämoglobin, Hand Grip Strength und Herzfrequenz.....	41
Abbildung 11: Einflussfaktoren auf die HRQoL in der Studienpopulation.....	56
Abbildung A.1: EORTC QLQ-C30, Version 3.0, Seite 1.....	77
Abbildung A.2: EORTC QLQ-C30, Version 3.0, Seite 2.....	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausschlusskriterien	14
Tabelle 2: Referenz und Bewertung der Skalen des EORTC QLQ-C30	17
Tabelle 3: Referenz- und Schwellenwerte für den EORTC QLQ-C30.....	18
Tabelle 4: Laborparameter	19
Tabelle 5: Relevante Parameter der apparativen Diagnostik	20
Tabelle 6: Grenzwerte für die Definitionen der Sarkopenie.....	21
Tabelle 7: Beispielhaft verwendete Geräte bei der apparativen Diagnostik an der Universitätsmedizin Göttingen.....	22
Tabelle 8: EORTC QLQ-C30 der Studienpopulation.....	28
Tabelle 9: Vergleich mit Referenz- und Schwellenwerten	29
Tabelle 10: Aufteilung nach dem Median im Vergleich mit Referenz- und Schwellenwerten.....	32
Tabelle 11: Basischarakteristika	33
Tabelle 12: Laborwerte	35
Tabelle 13: Ergebnisse der apparativen Diagnostik	36
Tabelle 14: Gruppenvergleiche nach Geschlecht und Tumorart.....	38
Tabelle 15: Korrelation und einfache lineare Regression.....	40
Tabelle 16: Einfache logistische Regression – Basischarakteristika.....	42
Tabelle 17: Einfache logistische Regression – Laborwerte und apparative Diagnostik.....	44
Tabelle 18: Multiple logistische Regression.....	45
Tabelle 19: HRQoL-Vergleich mit anderen Studien.....	47
Tabelle 20: BMI-adjustiertes Graduierungssystem für Gewichtsverlust nach Martin et al. (2015)....	59
Tabelle A.1: Gegenüberstellung des KPS und ECOG-PS.....	75
Tabelle A.2: Vergleich der Studienpopulation mit der Normalbevölkerung und onkologischen Vergleichspopulationen	76

Abkürzungsverzeichnis

ACD	<i>anemia of chronic disease</i> , Anämie bei chronischer Erkrankung
ACE-Hemmer	Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer
ACRIN	American College of Radiology Imaging Network
AP	EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
art.	arteriell
ASE	American Society of Echocardiography
ASMI	<i>appendicular skeletal muscle index</i> , Index der skelettalen Muskelmasse der Extremitäten
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
β-Blocker	Betarezeptorenblocker
BMI	<i>body mass index (kg/m²)</i>
CF	EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion
χ ² -Test	Chi-Quadrat-Test
CACS	<i>cancer anorexia cachexia syndrome</i> , Anorexie-Kachexie-Syndrom
CARTA	Causal Analysis Research in Tobacco and Alcohol
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CID	<i>chemotherapy induced diarrhea</i> , Chemotherapie-induzierte Diarrhoe
CINV	<i>chemotherapy induced nausea and vomiting</i> , Tumorthherapie-induzierte Nausea und Emesis
CO	EORTC QLQ-C30 Symptomskala Obstipation
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> , chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRC	<i>colorectal cancer</i> , kolorektales Karzinom
CRP	C-reaktives Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CW-Doppler	continuous-wave Doppler
Δ	Differenz Δ der Skalenwerte der Studienpopulation zur Referenzpopulation
DI	EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe
dia.	diastolisch
DSGVO	Datenschutzgrundverordnung
DY	EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe
ECAS	European Cancer Anemia Survey

ECOG	European Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	ECOG-WHO-Zubrod Performance Status Scale
EAE	European Association of Echocardiography
EAPC	European Association for Palliative Care
EF	EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FA	EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT – An	Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia
FDA	Food and Drug Administration
FI	EORTC QLQ-C30 Problemskala Finanzielle Auswirkungen
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
Hb	Hämoglobin (g/dl)
HGS	<i>hand grip strength (kg)</i> , Handkraft
HL	Hodgkin-Lymphom
HR	Hazard Ratio
HRQoL	<i>health-related quality of life</i> , gesundheitsbezogene Lebensqualität
IASP	International Association for the Study of Pain
IKO	Interdisziplinären Kurzzeitonkologie der Universitätsmedizin Göttingen
KHK	koronare Herzkrankheit
KPS	Karnofsky Performance Scale (%)
log.	logarithmiert
L-Thyroxin	Levothyroxin
LVEF	linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion (%)
MM	Multiples Myelom
NB	deutsche Normalbevölkerung nach Nolte et al. (2020)
NCCN®	National Comprehensive Cancer Network®
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NSCLC	<i>non-small cell lung cancer</i> , nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (ng/l)
NV	EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PA	EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen
PF	EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Physische Funktion
PPI	Protonenpumpenhemmer
PRO	<i>patient-reported outcome</i>
PS	Performance Status
QL	EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/ QoL Skala
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QoL	<i>quality of life</i> , Lebensqualität
R ²	Bestimmtheitsmaß R ²
RF	EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion
SarQoL [®]	Sarcopenia Quality of Life
SCLC	<i>small cell lung cancer</i> , kleinzelliges Lungenkarzinom
SF	EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion
SHIFT	Systolic Heart treatment with the I _f inhibitor ivabradine Trial
SL	EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlafstörungen
SP	Studienpopulation der hier vorgestellten Studie mit 283 Patienten
SPSS [®]	Statistical Package for the Social Sciences
Std.	Stadium
SumS	EORTC QLQ-C30 Summary Score
sys.	systolisch
TCI	<i>threshold for clinical importance</i> , Schwellenwert für klinische Bedeutsamkeit
hs Troponin T	hochsensitives Troponin T (ng/l)
TUG	Timed „Up-and-Go“ Test
UICC	Union internationale contre le cancer
VP	Vergleichspopulation einer Studie mit onkologischen Patienten
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Einleitung

Schon seit Jahrzehnten ist bei der Behandlung und Betreuung von Krebspatienten¹ nicht mehr nur das Überleben ein Ziel von Arzt und Patient. Die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Lebensqualität in der Zeit der akuten Krebserkrankung und der Nachsorge erlangt immer mehr an Bedeutsamkeit (Smart und Yates 1987; Centers for Disease Control and Prevention 2000; Schumacher et al. 2003).

1.1 Tumorerkrankungen in Deutschland

Jährlich wird in Deutschland bei fast 500.000 Menschen eine Tumorerkrankung diagnostiziert. 2017 waren circa 250.000 dieser Neuerkrankungen den vier häufigsten Tumorarten Mamma- (67.300), Prostata- (62.229), Kolon- (58.910) und Lungenkarzinom (56.829) zuzuordnen. Weitere häufige Tumorerkrankungen waren beispielsweise das maligne Hautmelanom (22.817), Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (19.200) und Pankreaskarzinom (18.682) (Robert Koch-Institut 2021a; Krebs in Deutschland 2015/2016) (siehe Abbildung 1). Derzeit leben rund 1,7 Millionen Deutsche, bei denen in den letzten fünf Jahren eine Tumorerkrankung neu diagnostiziert wurde. Werden Erkenntnisse aus dem seit über einem halben Jahrhundert bestehenden Krebsregister in Dänemark auf die deutsche Bevölkerung übertragen, ist davon auszugehen, dass 5 % der Bevölkerung – also über vier Millionen Deutsche – derzeit eine aktive maligne Erkrankung haben oder als geheilt von dieser gelten (Krebs in Deutschland 2015/2016).

Die Überlebensraten sowie die aus der Erkrankung resultierende psychische Belastung variieren je nach Tumorart. So liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim NHL je nach Geschlecht zwischen 68 – 70 %, beim Schilddrüsenkarzinom der Frau sogar bei 94 % und beim Hodenkarzinom des Mannes bei 97 %. Pankreaskarzinome bilden mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 9 % das Schlusslicht bei den häufigsten Tumorarten (Robert Koch-Institut 2021a). Insgesamt liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 65 % (Frauen) bzw. 59 % (Männer) und ist für Männer seit den 1990er Jahren und Frauen bereits seit den 1970er Jahren steigend (Robert Koch-Institut 2021b).

Abgesehen von der potenziell tödlichen Auswirkung haben eine onkologische Erkrankung und deren Therapie auch Langzeiteffekte. Diese können z. B. Hypothyreose, Lymphödeme und Herzinsuffizienz bei Mammakarzinompatienten oder Urininkontinenz und Bluthochdruck bei Patienten mit kolorektalem Karzinom sein (Khan et al. 2011; Lee et al. 2020; McEvoy et al. 2021). Während der malignen Erkrankung können sich in jedem Organsystem der Patienten Begleiterkrankungen manifestieren, wobei mit über 40 %

¹ Aus Gründen der Übersicht und der Lesbarkeit werde ich in den folgenden Kapiteln auf die Nutzung der gendergerechten Darstellung verzichten und nur die männliche Sprachform nutzen. Dies impliziert keine Benachteiligung des weiblichen oder diversen Geschlechts, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral verstanden werden.

eine Herzerkrankung die häufigste nicht tumorbedingte Todesursache bei Tumorpatienten darstellt (Zaorsky et al. 2017; Anker et al. 2020a).

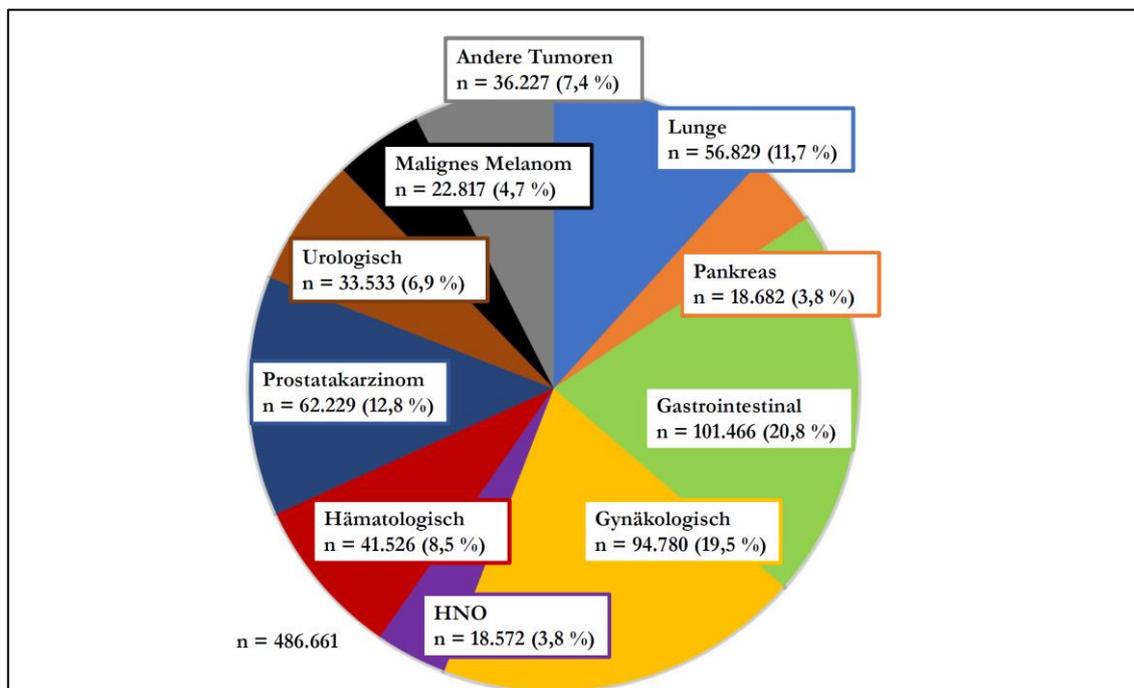


Abbildung 1: Absolute Anzahl und prozentuale Verteilung der Neuerkrankungen an verschiedenen Tumorarten 2017 in Deutschland. Tortendiagramm mit Verteilung der Tumorarten in Deutschland anhand der Fallzahlen für die Neuerkrankungen ($n = 486.661$) und der daraus errechneten prozentualen Verteilung aus einer Abfrage des Landeskrebsregister mit Daten für 2017 (ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten) im Robert Koch-Institut 2021). Die Zahlen umfassen die Neuerkrankungen bei Frauen und Männern ab dem Alter von 20 Jahren. Folgende Tumorentitäten sind unter den zehn Untergruppen in dem Tortendiagramm zusammengefasst: Lunge = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC); Pankreas = Adenokarzinom des Pankreas; Gastrointestinal = kolorektales, Anal-, Ösophagus-, Magen-, Hepatozelluläres, Cholangiokarzinom, u. A.; Gynäkologisch = Mamma-, Ovarial-, Cervixkarzinom; HNO = Larynx-, Oro- und Nasopharynxkarzinom; Hämatologisch = Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), Hodgkin-Lymphom (HL), Multiples Myelom (MM), Leukämien, u. A.; Urologisch = Nieren-, Harnblasenkarzinom, u. A.; Malignes Melanom der Haut; Lokalisation anderer Tumorarten = Endokrine Drüsen, Auge, Gehirn und Zentrales Nervensystem, Weichteile und mesotheliales Gewebe, Hoden, Knochen und Gelenkknorpel, u. A.

2019 waren maligne Erkrankungen ursächlich für ein Viertel aller Todesfälle in Deutschland (231.000 Verstorbene) und in der Altersspanne von 45 bis 65 Jahren sogar die häufigste Todesursache. Das Lungenkarzinom stellt nach chronisch ischämischen Herzkrankheit und Demenz die dritthäufigste Todesursache dar (Statistisches Bundesamt 2021). Umso wichtiger ist die Erkenntnis, dass auf 37 % aller Tumorneuerkrankungen in Deutschland vermeidbare oder beeinflussbare Risikofaktoren zurückzuführen sind; mit allein 19 % attributabilem Risiko wird Rauchen so z. B. zu einem wichtigen Thema von Präventionskampagnen (Krebs in Deutschland 2015/2016).

Es ist zu erwarten, dass die Rate an Neuerkrankungen von 2015 bis 2030 um rund 23 % steigen wird (Krebs in Deutschland 2015/2016). Auch die Häufigkeiten der einzelnen Tumorarten insgesamt und in der Geschlechterverteilung wird sich voraussichtlich durch den demographischen Wandel, Veränderungen des Lebensstils und verstärkter primärer Prävention verändern.

1.2 (Gesundheitsbezogene) Lebensqualität

„Lebensqualität“ (quality of life, (QoL)) ist ein Begriff bzw. Konzept, welches über die Jahrzehnte einem ständigen Wandel unterlag und bis heute zunehmend an Aufmerksamkeit gewinnt. Im August 1978 fand im Rahmen des neunten Weltkongresses der Soziologie in Uppsala in Schweden die erste große Zusammenkunft zum Thema „Lebensqualität“ statt. Im selben Jahr wurde in den Union internationale contre le cancer (UICC) Technical Reports der Artikel „Measuring the quality of life in cancer clinical trials: a sample of published trials“ veröffentlicht, in dem aufgezeigt wird, dass die Messung der Lebensqualität im Gesundheitssektor zunehmende Bedeutung erlangt. In den 1980ern wurde Lebensqualität dann vor allem in Tumorthapiestudien berücksichtigt (Timmermann 2013). In dieser Zeit begann auch die Entwicklung von ersten Lebensqualitätsfragebögen und im Rahmen der Entwicklungen eines eigenen Messinstruments definierte die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization (WHO)) Lebensqualität zu Beginn der 1990er wie folgt:

„Quality of life [is] [...] an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns.“ (WHOQOL Group 1993)

Mit dieser Definition wird ein sehr breites Spektrum verschiedenster Aspekte des Lebens eines jeden Einzelnen umfasst. Die Lebensqualität ist somit von mehr als nur dem Gesundheitszustand abhängig, auch wenn diese Begrifflichkeiten vermehrt synonym verwendet werden. Die Multidimensionalität der „Lebensqualität“ umfasst mindestens die physische, psychische und soziale Dimension, welche in der individuellen Wahrnehmung unterschiedlich sein können. Das Konzept der QoL findet in mehreren Disziplinen Anwendung: Die Ökonomie nutzt „Lebensqualität“ mit Fokus auf den ökonomischen Standard und die Psychologie, um das Wohlbefinden des Menschen auszudrücken. Die Medizin verwendet „Lebensqualität“ als Korrelat für die Normalität, sodass Gesundheit hier wieder in den Fokus gesetzt wird. Gesundheit ist somit ein essenzielles Element der QoL im medizinischen Kontext. Ist die Gesundheit eingeschränkt, wird auch die QoL maßgeblich beeinträchtigt (Lindström 1992; Radoschewski 2000). Folglich hat die Definition der Gesundheit der WHO von 1946 nach wie vor auch im Kontext der QoL eine Bedeutung:

„Die Gesundheit ist ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen.“ (World Health Organization 1946)

Um den Begriff der QoL auf ein durch medizinische Interventionen beeinflussbares Spektrum einzuschränken und die Lebensqualität im medizinischen Kontext messen zu können, wird der seit Ende der 1980er Jahren auftauchende Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-related Quality of Life (HRQoL)) genutzt. Die HRQoL wird vom Robert Koch-Institut (2011) so beschrieben:

*„Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) ist ein multidimensionales Konstrukt aus physischen, psychischen und sozialen Dimensionen und schließt deutlich mehr ein als lediglich Aussagen zum individuellen Gesundheitszustand.“
(Robert Koch-Institut 2011)*

Beim multidimensionalen Konstrukt der HRQoL werden in verschiedenen Modellen in der Regel die drei Dimensionen der Lebensqualität (physische, psychische und soziale Dimension) ergänzt durch eine Rollendimension und allgemeine Gesundheitsperzeption (Radoschewski 2000). HRQoL verbindet also, wie der Name schon sagt, die Konstrukte der Gesundheit und Lebensqualität.

Ob der Einzelne selbst Erkrankungen als Einschränkung der allgemeinen Gesundheit wahrnimmt, ist individuell unterschiedlich, denn insgesamt sind sowohl die QoL als auch die HRQoL subjektive Konstrukte und können nur durch Befragung der Patienten erfasst werden.

1.3 Erfassung der Lebensqualität

Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat den Begriff des patient-reported outcome (PRO) eingeführt, welcher als Oberbegriff alle Messinstrumente zusammenfasst, die vom Patienten selbst kommende Aussagen über den Gesundheitsstatus und auch die HRQoL erfassen (FDA 2006). Um ein für den individuellen Bedarf passendes PRO- und (HR)QoL-Messinstrument zu finden, kann die Datenbank PROQOLID™ (Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database) verwendet werden, in der mittlerweile rund 5.000 Messinstrumente gelistet sind (Mapi Research Trust).

Grundlegend gibt es zwei verschiedene Ansätze HRQoL zu erfassen: krankheitsübergreifende (generische) und krankheitsspezifische Messinstrumente. Es muss auch unterschieden werden, ob die Erfassung im Selbstbeurteilungsverfahren subjektiv vom Patienten selbst erfolgt oder durch eine Fremdbeurteilung mit z. B. Ratingskalen durch betreuende Ärzte oder Pfleger erhoben wird (Schumacher et al. 2003). Da QoL und HRQoL aber subjektive Konzepte sind, können Fremdbeurteilungsinstrumente niemals das gesamte multimodale Spektrum dieser erfassen und so nur als Surrogat-Marker genutzt werden.

Generische Messinstrumente können sowohl für die (gesunde) Allgemeinbevölkerung, als auch für Gruppen von Erkrankten genutzt werden. So können diese Instrumente bei den verschiedensten Behinderungen und Erkrankungen, demographischen und kulturellen Fragestellungen sowie Populationen und Disziplinen Verwendung finden. Krankheitsspezifische Messinstrumente dagegen sind entworfen für spezifische Erkrankungen, um so in dem jeweiligen Krankheitsverlauf eines Patienten oder einer Population wichtige Veränderungen der HRQoL zu erfassen. Schwerpunkt kann dabei auf einzelne Symptome, wie z.B. Schmerzen oder Dyspnoe, auf bestimmte Altersgruppen oder andere Punkte gesetzt werden (Radoschewski 2000).

Im Jahr 1986 wurde in der Lebensqualitätsforschung eine grundlegende Auswahl an fünf Dimensionen definiert: In jedem HRQoL-Instrument sollten „(1) physische Funktionsfähigkeit, (2) soziale Funktionsfähigkeit, (3) emotionaler oder mentaler Zustand/Status, (4) Symptom-Last und (5) Wahrnehmung oder Empfindung von Wohlbefinden“ implementiert sein (Radoschewski 2000).

1.3.1 Karnofsky Performance Scale

David Karnofsky und Joseph Burchenal publizierten bereits 1948 den als Karnofsky Performance Status (KPS) bekannt gewordenen Performance Status, welcher aus elf Stadien auf einer Skala von 0 (Tod) bis 100 % (normal, keine Beschwerden oder Krankheitsanzeichen) bestand (Karnofsky et al. 1948). Der KPS erfasst allerdings nicht die QoL analog der WHO-Definition, sondern nur die physische Dimension der QoL und HRQoL (Karnofsky et al. 1948; Abernethy et al. 2005; Péus et al. 2013).

In der Onkologie hat der KPS vor allem Bedeutung als Prognosefaktor. So besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem KPS und dem Überleben, wobei ein niedriger KPS eine schlechte prognostische Bedeutung hat (Abernethy et al. 2005; Schnadig et al. 2008). Allerdings wird die Verwendung des KPS durch eine Interobserver-Variabilität eingeschränkt; Onkologen und Pflegepersonal bewerten die Patienten insgesamt besser als diese sich selbst. Diese Beobachtung ist insofern wichtig, als dass diejenigen Patienten, die in ihrer Bewertung des KPS nicht mit den Ärzten übereinstimmen, ein geringeres Überleben zeigten (Schnadig et al. 2008; Kelly und Shahrokni 2016; Agarwal et al. 2017). Das zeigt, dass einem Fremdbeurteilungsinstrument, selbst in der isolierten Betrachtung der physischen Dimension, Grenzen gesetzt sind.

Neben dem KPS wird in der Onkologie häufig auch der WHO Performance Status (PS) genutzt, welcher auch bekannt ist als European Cooperative Oncology Group (ECOG)-WHO-Zubrod Performance Status Scale oder kurz ECOG-Status (im weiteren als ECOG-PS bezeichnet). Es gibt viele Möglichkeiten des Vergleichs mit dem KPS, am geläufigsten wird Grad 0 mit dem KPS von 90 bis 100 % sowie Grad 1 mit dem KPS von 70 bis 80 % verglichen (Zubrod et al. 1960; Oken et al. 1982; Prasad et al. 2018; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; ECOG-ACRIN Cancer Research Group) (siehe Tabelle A.1 im Anhang).

1.3.2 EORTC QLQ-C30

Rund 40 Jahre später im Jahr 1986 begann die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) damit, einen krankheitsspezifischen Fragebogen für die Beurteilung der HRQoL bei Tumorpatienten zu entwickeln. In dem 1993 veröffentlichten EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) wurden die fünf grundlegenden Dimensionen eines HRQoL-Instruments aufgegriffen (physische Funktion (PF), soziale Funktion (SF), emotionale Funktion (EF), Globaler Gesundheitsstatus/ QoL Skala (QL) und

Symptomlast) und ergänzt durch kognitive Funktionsfähigkeit (CF) und Rollenfunktion (RF)). Die Dimension der Symptomlast umfasst mit Skalen zu Fatigue (FA), Übelkeit und Erbrechen (NV), Schmerzen (PA), Dyspnoe (DY), Schlafstörungen (SL), Appetitverlust (AP), Obstipation (CO) und Diarrhoe (DI) – die typischen Symptome bei onkologischen Patienten. Zusätzlich gibt es noch eine Skala zur finanziellen Auswirkung (FI) durch die maligne Erkrankung (Fayers et al. 2001). Der EORTC QLQ-C30 kann als Kerninstrument in einem breiten Spektrum von Tumorerkrankungen angewendet werden, es gibt aber auch ergänzende Module, um Symptome spezifischer zur Tumorart, Nebenwirkungen einer Tumorthherapie und weitere HRQoL-Dimensionen, wie z. B. Sexualität oder Angst vor einem Krankheitsrezidiv, zusätzlich zu erfassen (Bottomley und Aaronson 2007).

Über die Jahrzehnte wurden regelmäßig Vergleichsdaten in der europäischen und deutschen Normalbevölkerung erhoben, welche in Relation zu den Daten von Studien mit Tumorpatienten eine Aussage bezüglich eines Einflusses von Tumorerkrankungen auf die HRQoL zulassen (Schwarz und Hinz 2001; Waldmann et al. 2013; Hinz et al. 2014; Nolte et al. 2019; Nolte et al. 2020). Nolte et al. (2020) konnten in einer Studie mit 1.006 Teilnehmern im mittleren Alter von 53,8 Jahren z. B. zeigen, dass es in der deutschen Allgemeinbevölkerung Altersunterschiede in den verschiedenen Dimensionen der HRQoL gab.

Es gibt viele Studien, die den EORTC QLQ-C30 nutzten, um eine Assoziation der HRQoL mit dem Überleben aufzuzeigen. Quinten et al. (2014) zeigten in einer Zusammenschau von 10.108 Patienten aus 30 randomisiert kontrollierten Studien, dass mindestens eine HRQoL-Dimension aus dem EORTC QLQ-C30 in jeder der elf verschiedenen Tumorarten eine prognostische Bedeutung für das Überleben der Patienten zeigte, unabhängig von den erfassten klinischen und soziodemographischen Parametern. V. a. die physische Funktionsfähigkeit war bei kolorektalem, Lungen-, Oesophagus- und Mammakarzinom sowie malignem Melanom assoziiert mit dem Überleben. Bei Hirntumorpatienten dagegen war die kognitive Funktionsfähigkeit prädiktiv und bei Hodenkarzinom die Rollenfunktion. Husson et al. (2020) nutzten einen QLQ-C30 Summary Score (SumS) welcher alle Domänen des EORTC QLQ-C30 – abgesehen von den Skalen finanzielle Auswirkung und globaler Gesundheitszustand/ QoL – zusammenfasst, um in einer Population aus 6.895 Patienten mit zwölf Tumorarten eine Aussage über den Einfluss der HRQoL auf das Überleben zu treffen. Die Ergebnisse zeigten, dass ein Anstieg des SumS um 10 Punkte (auf einer Skala von 0 bis 100) mit einem 23 % niedrigeren Sterberisiko assoziiert war. Als Marker für die HRQoL war der SumS v. a. bei soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium mit höherer Symptomlast ein Prädiktor für das Überleben, bei hämatologisch Tumoren und malignen Erkrankungen in frühen Stadien allerdings war der SumS nicht immer prognostisch bedeutsam (Husson et al. 2020).

1.4 HRQoL bei onkologischen Patienten

1.4.1 Funktionsfähigkeiten

Chronische Erkrankungen vermögen die Teilhabe an Alltagsaktivitäten und die Erfüllung von sozialen und familiären Rollen einzuschränken (Hoyt und Stanton 2018). Überlebende einer Tumorerkrankung, die keine weitere chronische Erkrankung haben, geben im Vergleich zu Menschen ohne jegliche chronische Erkrankung doppelt so häufig an, dass sie in ihrer Alltagsfähigkeit eingeschränkt sind (Lewandowska et al. 2020).

Neben den Auswirkungen der malignen Erkrankung selber, schränkt auch die Tumorthherapie in Form langandauernder stationärer Krankenhausaufenthalte, aber zumeist auch in ambulanter Form, hämatologisch – onkologische Patienten in ihren Möglichkeiten des Nachkommens von üblichen Beschäftigungen (Rollenfunktion) und sozialen Interaktionen (soziale Funktion) maßgeblich ein (Senf et al. 2020).

Bei einer chronischen Erkrankung wie der Tumorerkrankung besteht ein erhöhtes Risiko für psychische Belastung (Disstress) und Funktionsstörungen (Hoyt und Stanton 2018). Disstress kann dabei verschiedene Ausmaße annehmen: So gehören sowohl das normale Empfinden von Verwundbarkeit, Traurigkeit und Angstgefühlen, als auch die, die HRQoL einschränkenden Ausprägungen wie Depression, Angst und Panik sowie soziale Isolation dazu (Riba et al. 2019). Verschiedene Studien zeigen eine Prävalenz von Disstress bei onkologischen Patienten im Bereich von 22 % bis 52 % (Funk et al. 2016; Krebber et al. 2016; Mehnert et al. 2018; Riba et al. 2019; PDQ® Supportive and Palliative Care Editorial Board 2021).

Tumorpatienten geben bezüglich der kognitiven Funktion häufig Beeinträchtigungen bei Gedächtnis, Konzentration, Schnelligkeit der Informationsverarbeitung und dem Ausführen von exekutiven Funktionen an (Bray et al. 2018). Eine Einschränkung der kognitiven Funktion ist in vielen Fällen verbunden mit einer Veränderung in anderen HRQoL Dimensionen. Dazu zählen Fatigue, Rollenfunktion sowie Angst/Depression als Beispiel für die emotionale Funktionsfähigkeit. Während der Chemotherapie können bis zu 70 % der Patienten von kognitiven Einbußen betroffen sein (Boykoff et al. 2009; Bray et al. 2018).

1.4.2 Symptomlast

1.4.2.1 Fatigue

Fatigue wird oft als das häufigste Symptom bei onkologischen Erkrankungen und während deren Therapien angegeben (Teunissen et al. 2007; Radbruch et al. 2008; Arndt et al. 2017; Beckmann et al. 2017; Hinz et al. 2020; Lewandowska et al. 2020; Senf et al. 2020) und erreicht so eine Prävalenz von 70 – 90 % bei Tumorpatienten (Leitlinie Palliativmedizin 2020) und von bis zu 99 % bei Patienten unter Chemotherapie oder Bestrahlung (Radbruch et al. 2008). Auch nach Ende der Tumorthherapie, abhängig von der Tumorart,

haben noch bis zu 40 % der Patienten eine tumorbedingte Fatigue (Beckmann et al. 2017). Ein Alterstrend hin zu einer stärkeren Ausprägung mit zunehmendem Alter, welcher in der Allgemeinbevölkerung zu beobachten ist, scheint bei Tumorpatienten nicht vorzuliegen. Vielmehr ist Fatigue bei onkologischen Patienten in jedem Alter auf einem ähnlichen Niveau erhöht (Hinz et al. 2020). Es existieren viele verschiedene Definitionen für Fatigue; die auf die Dimension Fatigue im EORTC QLQ-C30 am besten zutreffende Definition der European Association for Palliative Care (EAPC) charakterisiert Fatigue als „ein subjektives Gefühl von Müdigkeit, Schwäche oder Energiemangel“ (Radbruch et al. 2008; Leitlinie Palliativmedizin 2020). Im EORTC QLQ-C30 werden nur zwei von drei Dimensionen aufgegriffen (Glaus et al. 1999a; Glaus et al. 1999b). So sind die körperliche Dimension mit dem Stichwort „Schwäche“ und die kognitive Dimension mit „Müdigkeit“ die wesentlichen Symptome, die auch im Verlauf der malignen Erkrankung regelmäßig von Onkologen und in der Palliativversorgung beobachtet werden sollten. Die dritte affektive Dimension kann mit „Erschöpfung“ oder „Erschöpfbarkeit“ beschrieben werden und wird nicht im EORTC QLQ-C30 adressiert (Glaus et al. 1999a; Glaus et al. 1999b; Leitlinie Palliativmedizin 2020).

Es wird zwischen primärer und sekundärer Fatigue unterschieden. Primäre Fatigue wird dem inflammatorischen Tumorsyndrom zugeschrieben und liegt oftmals zusammen mit dem primären Anorexie-Kachexie-Syndrom (*cancer anorexia cachexia syndrome*, CACS) oder einer Depression vor. Das sekundäre Fatigue-Syndrom wird durch die maligne Erkrankung selbst, deren Therapie oder durch Komorbiditäten verursacht. Zu den Komorbiditäten zählen beispielsweise Depression, Anämie, Fieber, Infektionen, Elektrolytstörungen und Dehydratation (Leitlinie Palliativmedizin 2020).

Bei jedem zweiten Tumorpatienten ist Fatigue im Vergleich zu Übelkeit, Depression und Schmerzen von längerer Dauer und hat bei nahezu allen Patienten die Folge, dass sie einem für sie normalen Lebensalltag nicht mehr nachkommen können (Curt et al. 2000). Dennoch bekommen nur 27 % der Tumorpatienten vom Onkologen Therapieanschlüssen zur Verbesserung der Fatigue, obgleich eine Therapie, wenn durchgeführt, gute Erfolgsaussichten zeigt (Vogelzang et al. 1997). Insgesamt hat die Fatigue als Symptom ein Alleinstellungsmerkmal dahingehend, dass sie in der letzten Lebensphase eine natürliche Entwicklung darstellt, um den Sterbenden in dieser Zeit den nötigen Ruhebedarf zu ermöglichen (Radbruch et al. 2008; Frankenhauser et al. 2018; Leitlinie Palliativmedizin 2020).

1.4.2.2 Dyspnoe

In der deutschen Beobachtungsstudie der Hospiz- und Palliativ-Erfassung (HOPE) wurde bei einer Population mit 5.320 stationären Palliativpatienten eine Prävalenz der Dyspnoe von 53,8 % ermittelt. Da 94,3 % der Patienten eine maligne Erkrankung hatten, zeigt dies, dass mehr als jeder zweite Patient mit fortgeschrittener Tumorerkrankung Dyspnoe erlebt (Simon et al. 2016; Leitlinie Palliativmedizin 2020). Wie die Dyspnoe subjektiv vom Patienten aufgefasst wird, ist abhängig von physischen, psychischen, sozialen, aber auch

umweltbedingten Einflüssen (Parshall et al. 2012). Die Dyspnoe ist mehrdimensional und multifaktoriell und so müssen in der Erfassung drei Dimensionen berücksichtigt werden: Dem „sensorischen Erleben“ ist die Intensität der Dyspnoe zugeordnet, die „emotionale Belastung“ beschreibt das unangenehme Gefühl während der Atemnot und die „Beeinträchtigung im Alltag“ zeigt, inwieweit z. B. Rollenfunktion, soziale Funktion und QoL des Patienten eingeschränkt sind (Leitlinie Palliativmedizin 2020). In einer Studie mit inoperablen Lungenkarzinompatienten konnten Tishelman et al. (2005) zeigen, dass Atemnot in Relation zu anderen Symptomen die größte Belastung für den Patienten bedeutete.

1.4.2.3 Schmerz

Der Tumorschmerz steht in Verbindung mit deutlichem Disstress und einer Veränderung im Alltagsleben (Rodriguez et al. 2019). Die Prävalenz von Schmerzen ist seit den 1960ern nur minimal abweichend konstant: Bezogen auf alle Tumorpatienten liegt sie bei 50,7 %; bei Patienten mit fortgeschrittener, metastasierter oder maligner Erkrankung außerhalb einer kurativen Therapieoption haben 66,4 % Schmerzen (van den Beuken-van Everdingen et al. 2007; van den Beuken-van Everdingen et al. 2016). Trotz der 1982 von der WHO publizierten „Cancer Pain Relief“-Leitlinie (World Health Organization 1986) und dem stetigen Augenmerk auf Tumorschmerzen, stellt Schmerz folglich weiterhin eine diagnose- und therapiebedürftige Problematik dar (van den Beuken-van Everdingen et al. 2007; van den Beuken-van Everdingen et al. 2016; Minello et al. 2019).

1.4.2.4 Nausea und Emesis

Übelkeit (Nausea) und Erbrechen (Emesis) sind zwei Symptome, die häufig zusammen auftreten, aber verschiedenen Einfluss auf die QoL von Tumorpatienten haben (Leitlinie Palliativmedizin 2020). Die objektive Wahrnehmung dieser beiden Symptome ist grundlegend unterschiedlich: Die Übelkeit stellt ein Symptom dar, welches zwar auf die QoL des Betroffenen eine größere Einwirkung hat als das Erbrechen, aber als Gefühl für Außenstehende nicht ersichtlich wird (Bloechl-Daum et al. 2006; Leitlinie Palliativmedizin 2020). Gründe für Nausea und Emesis bei Tumorpatienten können zum einen Toxine oder Medikamente sowie Störungen metabolischer, gastrointestinaler, zentraler und psychischer Genese sein, zum anderen gibt es den Symptomkomplex der Tumortherapie-induzierten Nausea und Emesis (*Chemotherapy induced nausea and vomiting*, CINV). Bei der CINV wird standardmäßig bereits in 70 – 80 % der Fälle dem Erbrechen erfolgreich prophylaktisch vorgebeugt, bei der Übelkeit hingegen ist die Prävalenz ungeachtet einer Prophylaxe weiterhin unverändert (Leitlinie Palliativmedizin 2020). Im Krankheitsstadium ohne kurative Option liegen die Prävalenzen von Übelkeit bei 31 % und Erbrechen bei 20 % (Teunissen et al. 2007).

1.4.2.5 Obstipation und Diarrhoe

Im Durchschnitt von 34 bzw. 24 Studien mit unheilbar erkrankten Tumorpatienten litten 37 % der onkologischen Patienten an Obstipation, 11 % dagegen an Diarrhoe (Teunissen et al. 2007). Diarrhoe ist eine häufige Nebenwirkung verschiedener Tumortherapien (*Chemotherapy induced diarrhea*, CID), wohingegen die Obstipation oft eine multifaktorielle Genese hat. Bei der CID stellt eine Prophylaxe keinen Vorteil dar, bei einer Opioidtherapie hingegen wird eine Obstipationsprophylaxe empfohlen. Therapieentscheidend sind in beiden Fällen Begleiterscheinungen (u. a. abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Unwohlsein, Völlegefühl und nächtlicher Stuhlgang), die den Patienten subjektiv in dessen QoL beeinträchtigen können (Leitlinie Palliativmedizin 2020; Leitlinie Supportive Therapie 2020).

1.4.2.6 Appetitverlust

Knapp mehr als die Hälfte der Patienten mit unheilbarer Tumorerkrankung berichten von einem Verlust des Appetits (Teunissen et al. 2007). Synonym kann hier die Anorexie genannt werden, welche definiert wird über einen Appetitverlust und ein frühes Sättigungsgefühl unabhängig vom Vorhandensein eines Gewichtsverlustes (Tisdale 2001; Yavuzsen et al. 2005). Die Anorexie steht unweigerlich in Verbindung mit der Kachexie; das CACS wird bei bis zu 80 % der Tumorpatienten beobachtet (Bruera 1997; Tarricone et al. 2016). Kachexie wiederum kann chronische Übelkeit und verstärkte Fatigue sowie Distress beim Tumorpatienten auslösen (Bruera 1997; Mantovani et al. 2004; Tarricone et al. 2016). Appetitverlust steht also am Anfang einer Kausalkette, welche neben dem Überleben auch die HRQoL beeinflusst (Quinten et al. 2009; Tarricone et al. 2016; Zhang et al. 2018).

1.4.2.7 Schlafstörungen

Jeder zweite Tumorpatient erfährt krankheitsbedingte Schlafstörungen (Deutsche Krebsgesellschaft e. V. 2017). Der Begriff „Schlafstörung“ umfasst den „subjektiv gestörten Schlaf (z. B. Insomnie), (...) Störungen im Schlaf (Parasomnien) und (...) erhöhte Tagesmüdigkeit/ Tagesschläfrigkeit“ (Leitlinie Palliativmedizin 2020). Die verschiedenen Schlafstörungen können Symptome wie Schmerzen, Dyspnoe und Fatigue und Funktionsfähigkeiten wie die physische und emotionale Funktionsfähigkeit sowie die Rollenfunktion negativ beeinflussen und vice versa können diese physischen und psychischen Probleme die Schlafstörungen verursachen (Leitlinie Palliativmedizin 2020).

1.4.3 Zusammenspiel der Funktionsskalen und Symptomlast

Wilson und Cleary (1995) entwickelten ein konzeptionelles Modell, welches die Beziehung der verschiedenen Bestandteile und Einflussfaktoren auf die HRQoL in einem fünfstufigen Kontinuum aufzeigt. Rodríguez et al. (2013) modifizierten dieses HRQoL-Modell für die fortgeschrittene Tumorerkrankung. Abbildung 2 ist eine diese beiden Modelle vereinende Darstellung mit Bezug auf die Dimensionen des EORTC QLQ-C30 und zeigt die

Abhängigkeit dieser einzelnen Dimensionen und Einflussfaktoren der HRQoL voneinander. Alle Dimensionen der verschiedenen Funktionsskalen und Symptomskalen sind miteinander verknüpft und abhängig von biologischen und physiologischen Faktoren, sowie den Charakteristika des Einzelnen und dessen Umwelt.

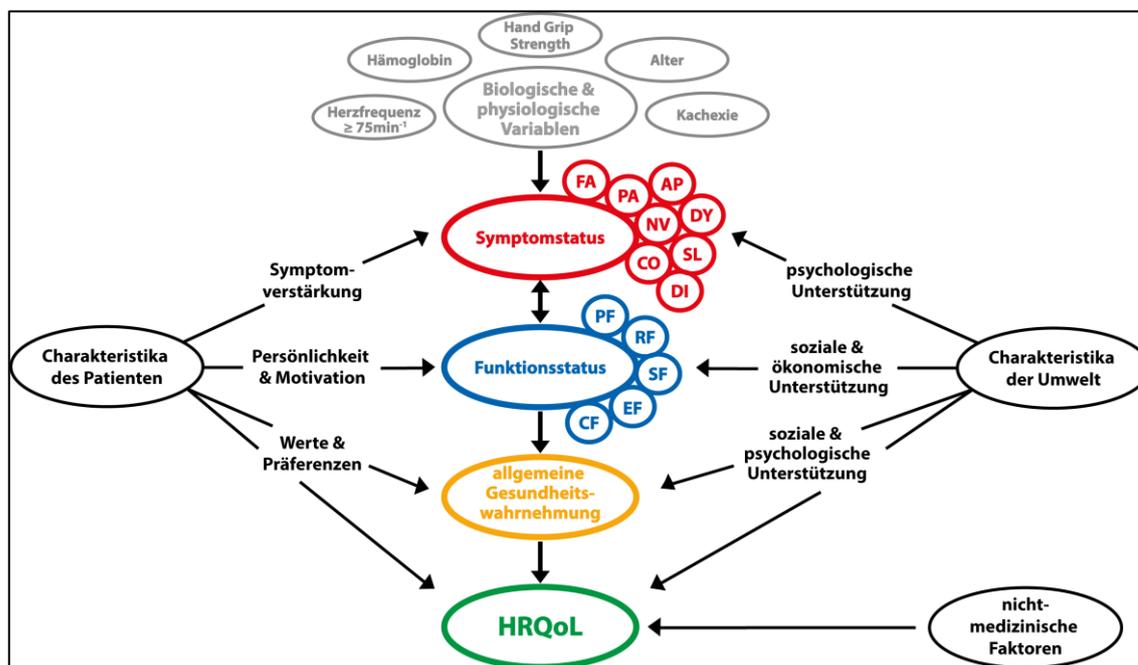


Abbildung 2: Modifiziertes konzeptionelles Modell der HRQoL. Eigene Darstellung basierend auf Grundlage der Publikationen von Wilson und Cleary (1995) sowie Rodríguez et al. (2013). FA = Fatigue; NV = Nausea und Emesis; SL = Schlafstörungen; PA = Schmerzen; DY = Dyspnoe; DI = Diarrhoe; AP = Appetitverlust; CO = Obstipation; PF = Physische Funktion; RF = Rollenfunktion; SF = Soziale Funktion; EF = Emotionale Funktion; CF = Kognitive Funktion

So ist z. B. bekannt, dass Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe eine starke Korrelation zu Distress zeigen und so letztlich zu der emotionalen Funktion (Tishelman et al. 2005; Radbruch et al. 2008; Simon et al. 2016; Minello et al. 2019; Leitlinie Palliativmedizin 2020). Auf lange Sicht kommt es zu Anpassungsmechanismen, wodurch der Patient seine Alltagsaktivitäten einschränkt und die Autonomie immer mehr in eine Abhängigkeit gegenüber anderen übergeht. Die physische Funktion nimmt ab und durch eine soziale Isolation in Folge auch die soziale und letztlich die emotionale Funktionsfähigkeit; die gesamte HRQoL wird beeinflusst (Hench et al. 2008; Minello et al. 2019; Leitlinie Palliativmedizin 2020). Es besteht die Gefahr der Entstehung eines Circulus vitiosus hin zu immer schlechterer HRQoL (Leitlinie Palliativmedizin 2020). Ein eindimensionaler Ansatz zur Verbesserung der HRQoL von onkologischen Patienten kann mit Kenntnis dieses Zusammenspiels stets nur zu suboptimalen Ergebnissen führen; multidimensionale Therapieansätze für die multidimensionale HRQoL sind erstrebenswert.

1.5 Kardiovaskuläre Einflussfaktoren

Kardiovaskuläre und auch metabolische Einflussfaktoren wurden bisher häufig mit Hinblick auf das Überleben von Tumorpatienten als Endpunkt in klinischen Studien genutzt. In den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), einer beschreibenden Terminologie des National Cancer Institutes (NCI) zur Graduierung von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit medizinischen Therapien, werden neben den z. B. zuvor genannten Symptomen wie Fatigue oder Schmerzen auch kardiale und metabolische Ereignisse genannt: Gewichtsverlust, Anämie, linksventrikuläre systolische Dysfunktion, Sinustachykardie, erhöhtes kardiales Troponin T und Muskelschwäche können anhand der CTCAE graduiert werden (U.S. Department of Health and Human Services et al. 2017).

Ein zunehmender prozentualer Gewichtsverlust sowie ein abnehmender BMI sind assoziiert mit einer Verschlechterung des Überlebens bei Tumorpatienten (Daly et al. 2020b).

Anker et al. (2016) zeigten, dass bei Patienten mit soliden Tumoren (kolorektales Karzinom, NSCLC, Pankreaskarzinom) und einer erhöhten Herzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$ eine Mortalitätssteigerung im Vergleich zu Patienten mit einer Herzfrequenz unterhalb dieses Wertes vorlag.

Studien mit therapienaiven Tumorpatienten zeigten, dass die kardialen Biomarker Troponin T und NT-proBNP mit zunehmendem Tumorstadium ansteigen und unabhängige signifikante Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität sind (Pavo et al. 2015). Höhere Level dieser kardialen Biomarker liegen auch bei Patienten mit höherer Ruheherzfrequenz vor (Anker et al. 2020b). Laut den Autoren könnten so sowohl die kardialen Biomarker, als auch die Ruheherzfrequenz bei onkologischen Patienten Prädiktoren für eine anfängliche kardiale Dysfunktion sein (Pavo et al. 2015; Anker et al. 2020b). Bei der Herzinsuffizienz Grad 1 nach der CTCAE wird so eine Erhöhung der kardialen Biomarker oder eine Veränderung der kardialen Bildgebung für die Diagnose genutzt (Bloom et al. 2016; U.S. Department of Health and Human Services et al. 2017).

Stellvertretend für die Muskelschwäche definierte Steiber (2016) für den Parameter der Handkraft (*hand grip strength*, HGS) den Grenzwert unterhalb einer Standardabweichung aufgrund eines erhöhten Mortalitätsrisikos als „kritisch schwache Handkraft“. Fiel bei den Männern der Studie die HGS auf Werte unterhalb von 1 – 1,5 Standardabweichung von den geschlechts-, alters- und größenspezifischen Referenzwerten hatten diese ein um 86 % erhöhtes Mortalitätsrisiko im Follow-up von acht Jahren im Vergleich zur genannten Gruppe der Referenzwerte (Hazard Ratio (HR) = 1,9). Diese Schwelle zur „kritisch schwachen Handkraft“ konnte auch für die Frauen bestätigt werden (Steiber 2016).

1.6 Zielsetzung/ Fragestellung

Bisher wurden die HRQoL und kardiovaskulären Faktoren bei Tumorpatienten häufig mit Hinblick auf das Überleben unabhängig voneinander untersucht. Ziel der hier vorgestellten

Studie war es, den Zusammenhang zwischen prognostisch relevanten kardiovaskulären Faktoren und der HRQoL bei einer heterogenen Patientenpopulation zu untersuchen.

Ungeachtet des individuellen Therapiestatus (Therapienaiv, Chemo-, Immun- und bzw. oder Bestrahlungstherapie) wurde mittels des EORTC-QLQ-C30 bei Patienten unterschiedlicher Tumorarten die HRQoL bestimmt und zeitgleich mittels verschiedener kardiologischer und metabolischer Funktions- und Labordiagnostik Parameter wie Hämoglobin-Wert, Herzfrequenz, HGS und Gewichtsverlust ermittelt.

Ziel war es, mittels der erhobenen Parameter kardiovaskuläre und metabolische Einflussfaktoren auf die HRQoL zu identifizieren, mit der Fragestellung, ob diese Faktoren in einem multidimensionalen Ansatz genutzt werden könnten, um die HRQoL eines onkologischen Patienten zu verbessern. Würden objektiv messbare Parameter mit der subjektiven HRQoL in Verbindung gebracht, könnten sich neue Ansätze ergeben, die – auch prognostisch wichtige – HRQoL zu verbessern.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie mit onkologischen Patienten gewonnen. Insgesamt wurden in einem Zeitraum von September 2017 bis März 2020 438 Patienten mit einer malignen Erkrankung eingeschlossen (siehe Abbildung 3). Im März 2020 wurde für die Datenverarbeitung dieser Dissertation eine Zäsur hinsichtlich der berücksichtigten Patienten gemacht, die Studie wurde allerdings über diesen Monat hinaus bis zum aktuellen Zeitpunkt dieser Veröffentlichung fortgeführt. Die Rekrutierung wurde unter Beachtung eines gemeinsamen Studienprotokolls zeitgleich an zwei Standorten durchgeführt: Campus Benjamin Franklin Charité – Universitätsmedizin Berlin und Universitätsmedizin Göttingen. In Göttingen wurden die ambulanten Patienten auf der kooperativ-interdisziplinären onkologischen Tagesklinik, der Interdisziplinären Kurzzeitonkologie (IKO), eingeschlossen; die Rekrutierung erfolgte hier in Kooperation mit der Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie. Stationäre Patienten wurden auf den jeweiligen Stationen der oben genannten Kliniken eingeschlossen. Für die Studie passende Patienten wurden durch die Kollegen der IKO bzw. der jeweiligen Stationen genannt. Vor der Kontaktaufnahme wurden die Patientenakten auf potenzielle Ausschlusskriterien hin überprüft.

Tabelle 1: Ausschlusskriterien

<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die kein schriftliches Einverständnis erteilt haben oder im Verlauf die Zustimmung zur Studienteilnahme zurückgezogen haben
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit gesetzlichem Betreuer
<ul style="list-style-type: none"> • bestimmte Begleiterkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - unkontrollierter arterieller Hypertonus (definiert als systolischer Blutdruck > 180 mmHg an wenigstens 3 Tagen in Folge) - Vorliegen einer akuten Infektion (definiert mit Temperatur > 38,5 °C über 48 Stunden) - schwere kardiovaskuläre Erkrankungen - klinische Zeichen oder Symptome einer chronischen oder akuten Herzinsuffizienz (analog der Framingham-Kriterien für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz (Hoppe et al. 2005)) - permanentes Vorhofflimmern - schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (definiert als Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Stadium > II)
<ul style="list-style-type: none"> • andere Tumorerkrankung innerhalb der vergangenen 5 Jahre

Einschlusskriterium war eine histologisch gesicherte maligne Erkrankung bei einem mindestens 18 Jahre alten Patienten. Bevorzugt sollten Patienten mit fortgeschrittenen

onkologischen Erkrankungen (UICC- bzw. Ann-Arbor-Stadien \geq III) ausgewählt werden. Der Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie war unabhängig vom Stand der Therapie; es wurden sowohl therapienaive Patienten, also auch Patienten mit zurückliegender bzw. in der Erstlinientherapie oder weiteren Therapielinien befindlicher Tumorthherapie eingeschlossen. Therapienaiv bedeutet hier, dass der Patient zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (noch) keine Tumorthherapie (Chemo-, Strahlentherapie, Operation) erhalten hat.

Die Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Kein Ausschlusskriterium war eine Teilnahme des Patienten an einer anderen Studie, wie zum Beispiel einer onkologischen Therapiestudie.

Drei Patienten wurden nachträglich aus der Auswertung herausgenommen, da sie eine COPD > GOLD Stadium II hatten und so ein Ausschlusskriterium vorlag. Somit ergab sich eine gesamte Patientenpopulation von 435 (siehe Abbildung 3).

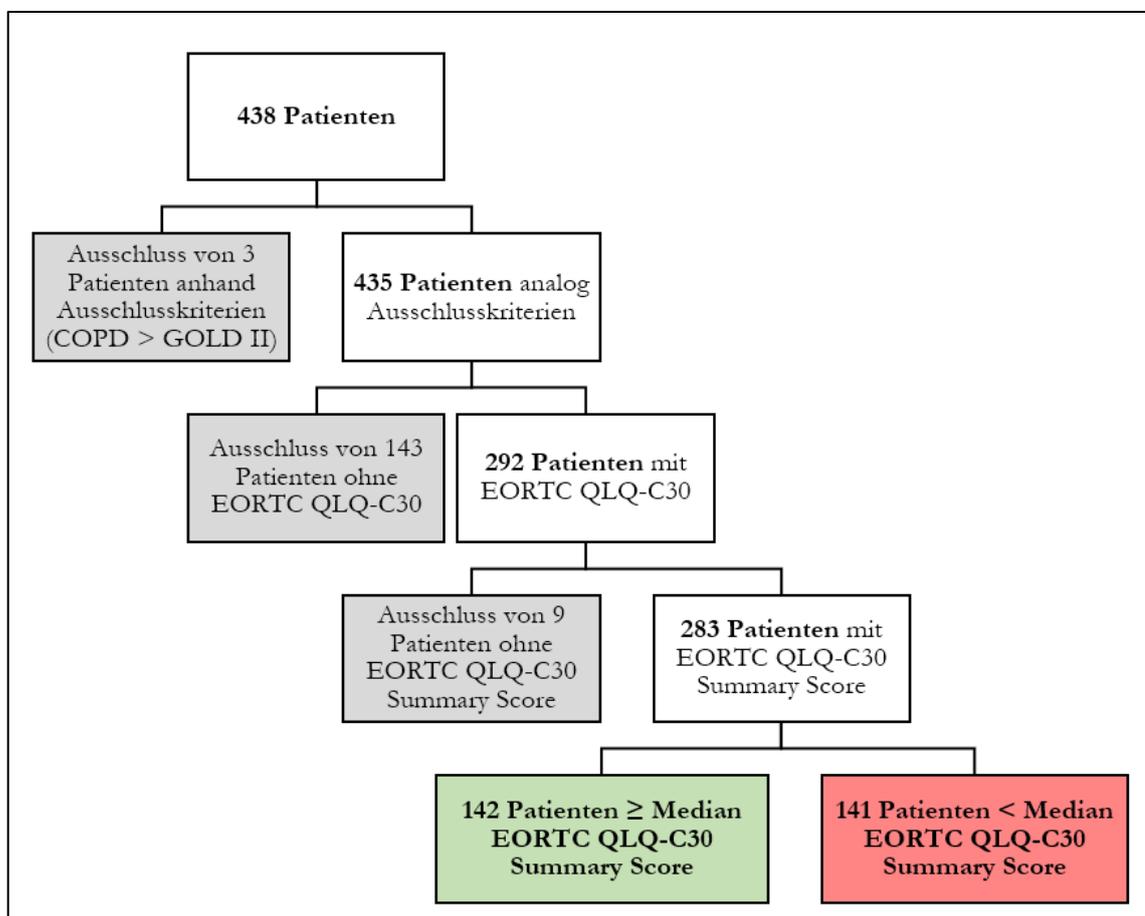


Abbildung 3: Selektion der Patientensubpopulation. Ergänzende Darstellung zur Selektion der Subpopulation mit EORTC QLQ C-30 Summary Score aus der Gesamtzahl der eingeschlossenen Patientenpopulation der Studie in Form eines Flussdiagramms. COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core 30.

Von einer Subpopulation aus 292 Patienten, welche den Fragebogen EORTC QLQ-C30 ausgefüllt hatten, wurden in der vorliegenden Analyse 283 Patienten untersucht, welche vollständige Fragebogendaten und so auch einen zusammenfassenden Score für den

EORTC QLQ-C30 hatten (siehe Abbildung 3). Bei den übrigen 9 Patienten fehlten einzelne Antworten auf Fragen in dem EORTC QLQ-C30, wodurch der in dieser Dissertation als Grundlage genutzte zusammenfassende Score nicht errechnet werden konnte. Diese Patienten wurden somit aus der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen.

In den folgenden Kapiteln sind bei Referenz zu der „Studienpopulation“ die 283 untersuchten Patienten dieser Subpopulation gemeint.

2.2 Studienablauf

Zuerst wurde den Patienten bzw. Probanden die Studie ausführlich erklärt und etwaige Fragen zum Studienablauf wurden beantwortet. War der Patient bereit an der Studie teilzunehmen, wurde mit ihm zusammen nochmal die Aufklärung anhand eines Aufklärungsbogens durchgeführt und in Folge die Studieneinwilligung unterschrieben.

2.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Nach schriftlicher Einwilligung in die Studienteilnahme erfolgte eine ausführliche Anamnese bezüglich Vorerkrankungen, Vormedikation, kardiovaskulären Risikofaktoren und (B-)Symptomatik. Der Gewichtsverlauf wurde erfragt für einen Zeitraum von vor der Tumordiagnose sowie vor zwölf Monaten jeweils bis zum Studieneinschluss. Der Body Mass Index (BMI) und die prozentuale Gewichtsveränderung für den Zeitraum von vor zwölf Monaten bis zum Studieneinschluss wurden anhand der erhobenen Werte berechnet. Eine Kachexie wurde definiert über einen Gewichtsverlust von mindestens 5 % in den letzten zwölf Monaten vor Studieneinschluss oder einen Gewichtsverlust von mindestens 2 % plus einem BMI < 20 kg/m² (Fearon et al. 2011). Die Daten zur aktuellen malignen Erkrankung, einschließlich der aktuellen und bisherigen onkologischen Therapien, wurden sowohl vom Patienten erfragt als auch aus den Aufzeichnungen der Patientenakte entnommen. Der KPS und das Ausmaß einer Dyspnoe anhand der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation wurden mithilfe der Anamnese festgelegt. Bei allen Patienten bzw. Probanden wurde ein körperlicher Untersuchungsbefund erhoben, welcher das aktuelle Gewicht und die Körpergröße, den Puls, den Blutdruck und die periphere kapilläre Sauerstoffsättigung (spO₂) sowie die Temperatur umfasste.

2.2.2 Fragebogen EORTC QLQ-C30

292 Patienten haben folgenden Fragebogen zur HRQoL bei onkologischen Patienten ausgefüllt: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30), Version 3.0 (siehe Abbildungen A.1 und A.2 im Anhang) (Aaronson et al. 1993; EORTC Quality of Life Group 1995). Die Zusage der EORTC Quality of Life Group zur Nutzung des Fragebogens QLQ-C30 im Rahmen einer

akademischen Lebensqualitätsstudie wurde auf Anfrage mit der Identifikationsnummer 61542 erteilt (<https://qol.eortc.org/terms-conditions/academic-user/>).

Für die Auswertung des Fragebogens wurde ein im EORTC QLQ-C30 Wertungshandbuch vorgegebener Programmierungsbefehl unter Verwendung des Statistikprogramms Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) genutzt (Fayers et al. 2001). Mit Hilfe dieser Auswertung wurden neun Skalen, die jeweils auf mehrere der 30 Fragen des Fragebogens beruhen, sowie sechs Skalen hervorgehend aus einzelnen Fragen des Fragebogens errechnet (siehe Tabelle 2). Eine Frage wird dabei nicht für mehrere Skalen verwendet. Die Skalenwerte reichen jeweils von 0 bis 100.

Tabelle 2: Referenz und Bewertung der Skalen des EORTC QLQ-C30

Skalen		Referenzierende Frage(n) im EORTC QLQ-C30	Bewertung des Skalenwertes von 100
Globaler Gesundheitsstatus/ QoL	QL	Fragen 29 – 30	Hohe bzw. gute Lebensqualität
Funktionsskalen			
Physische Funktion	PF	Fragen 1 – 5	Hohes bzw. gesundes funktionales Level
Rollenfunktion	RF	Fragen 6 – 7	
Kognitive Funktion	CF	Frage 20, Frage 25	
Emotionale Funktion	EF	Fragen 21 – 24	
Soziale Funktion	SF	Fragen 26 – 27	
Symptom-/ Problemskalen			
Fatigue	FA	Frage 10, Frage 12, Frage 18	Hohes Symptom- bzw. Problemllevel
Übelkeit und Erbrechen	NV	Fragen 14 – 15	
Schmerzen	PA	Frage 9, Frage 19	
Dyspnoe	DY	Frage 8	
Schlafstörungen	SL	Frage 11	
Appetitverlust	AP	Frage 13	
Obstipation	CO	Frage 16	
Diarrhoe	DI	Frage 17	
Finanzielle Auswirkungen	FI	Frage 28	
QLQ-C30 Summary Score	SumS	Mittelwert aus Funktionsskalen plus invertierten Symptomskalen (exkl. QL, FI)	Hohe bzw. gute HRQoL

Bei den funktionalen Skalen bedeutet ein hoher Skalenwert, dass ein hohes bzw. gesundes funktionales Level vorliegt; analog bedeutet ein Wert von 100 auf der Skala „globaler Gesundheitsstatus/ quality of life (QoL)“ (QL) eine hohe bzw. gute Lebensqualität. Dem

gegenüber stehen die Symptomskalen, bei denen ein hoher Skalenwert gleichzusetzen ist mit einer hohen Symptomlast, und auch ein hoher Wert in der Skala bezüglich finanzieller Probleme beschreibt eine größere empfundene finanzielle Auswirkung der Tumorerkrankung (Fayers et al. 2001).

Um einen den Fragebogen zusammenfassenden Score zu erhalten, wurde der von Giesinger et al. (2016) vorgeschlagene QLQ-C30 Summary Score (SumS) verwendet. Dieser SumS macht Aussage über die HRQoL, da in ihm alle originalen QLQ-C30 Skalenwerte (Funktions- und invertierte Symptomskalen) – ohne die globaler Gesundheitsstatus/ QoL-Skala und die Skala über finanzielle Probleme (finanzielle Auswirkungen) – als Mittelwert zusammengefasst wurden. Ein höherer Skalenwert bedeutet auch hier eine bessere HRQoL.

Als Normdaten des EORTC QLQ-C30 für eine deutsche Normalbevölkerung wurden die von Nolte et al. (2020) vorgestellten Mittelwerte herangezogen (siehe Tabelle 3). In dieser Referenzpopulation mit 1.006 Teilnehmern lag das Durchschnittsalter bei 53,8 Jahren und der Frauenanteil bei 49,8 %. 63,1 % der Befragten gaben eine diagnostizierte Vorerkrankung an, wobei 3,3 % eine maligne Erkrankung hatten. Der SumS wurde aus den bereitgestellten Daten zu den Funktions- und Symptomskalen nach der von Giesinger et al. (2016) vorgeschlagenen Formel berechnet. In der Auswertung wird die Differenz Δ der Skalenwerte der Studienpopulation zur Referenzpopulation dargestellt.

Tabelle 3: Referenz- und Schwellenwerte für den EORTC QLQ-C30

Variablen (0-100)	Deutsche Normalbevölkerung (n = 1006)	TCI
Globaler Gesundheitsstatus/ QoL (QL)	67,0 ± 21,8	
Physische Funktion (PF)	82,8 ± 21,2	83
Rollenfunktion (RF)	80,8 ± 27,2	58
Kognitive Funktion (CF)	83,9 ± 22,7	75
Emotionale Funktion (EF)	73,9 ± 24,7	71
Soziale Funktion (SF)	84,8 ± 25,5	58
Fatigue (FA)	31,5 ± 27,2	39
Übelkeit und Erbrechen (NV)	6,0 ± 17,2	8
Schmerzen (PA)	27,6 ± 30,9	25
Dyspnoe (DY)	18,7 ± 27,3	17
Schlafstörungen (SL)	27,6 ± 33,1	50
Appetitverlust (AP)	10,1 ± 23,3	50
Obstipation (CO)	9,6 ± 22,3	50
Diarrhoe (DI)	10,4 ± 22,7	17
Finanzielle Auswirkungen (FI)	11,3 ± 25,0	17
QLQ-C30 Summary Score (SumS)	81,9 ± 26,3	

Deutsche Normalbevölkerung nach Nolte et al. (2020); TCI = Threshold for clinical importance = Schwellenwerte für klinische Bedeutsamkeit nach Giesinger et al. (2020): Werte oberhalb (Symptomskalen) oder unterhalb (Funktionsskalen) der TCIs zeigen klinisch wichtige Probleme/ Symptome auf; Mittelwert ± Standardabweichung; gewichtet nach der deutschen Geschlechts- und Altersverteilung

Als Richtwert für einen klinisch relevanten Unterschied der Differenz Δ zwischen zwei vergleichbaren Skalen wurde der von Osoba et al. (1998) vorgeschlagene Wert von ≥ 10 genutzt; bei einer Skalendifferenz von 10 bis 20 Punkten ist von einem moderaten Gruppenunterschied auszugehen, bei über 20 Punkten von einem sehr großen Unterschied.

Des Weiteren wurden die von Giesinger et al. (2020) vorgestellten Schwellenwerte für eine klinische Bedeutsamkeit (threshold for clinical importance = TCI) der Funktions- und Symptomskalenwerte genutzt. Die TCIs wurden in einer Studie bei einer Population aus 498 Tumorpatienten mit einem mittleren Alter von 60,4 Jahren gewonnen. Die eingeschlossenen Patienten aus den Niederlanden, Österreich, Polen, Italien, Spanien und Großbritannien bekamen in 76,7 % der Fälle eine Tumorthherapie und hatten zu einem Großteil eine fortgeschrittene maligne Erkrankung (UICC Stadium III/IV = 57,5 %). Die TCIs wurden auf Grundlage einer zum EORTC QLQ-C30 zusätzlichen Befragung mit drei externen Kriterien – Limitation im Alltagsleben, Notwendigkeit für Hilfe oder Pflege und Sorgen des Patienten selbst oder seiner Familie – gewonnen. Jedes Kriterium wird beeinflusst bzw. verursacht durch die in den Funktions- und Symptomskalen genannten Probleme und Symptome. Die klinische Bedeutsamkeit des TCI wurde definiert als jeglicher Zustand eines Gesundheitsproblems, welcher eine Vorstellung im Gesundheitswesen notwendig macht. Je nach betrachteter Skala zeigen Werte oberhalb (Symptomskalen) oder unterhalb (Funktionsskalen) der TCIs diese klinisch wichtigen Probleme/ Symptome auf.

2.2.3 Bestimmung von Laborparametern

Tabelle 4: Laborparameter

• Elektrolyte
• Transferrin, Transferrin Sättigung, Ferritin und Eisen
• Kreatinin und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)
• Albumin, C-reaktives Protein (CRP)
• Leberwerte <ul style="list-style-type: none"> - Alanin-Aminotransferase (ALT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT) - Aspartat-Aminotransferase (AST = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GOT) - γ-Glutamyl-Transferase (γ-GT)
• Kardiale Biomarker <ul style="list-style-type: none"> - hochsensitives Troponin T (hs Troponin T) - N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP)

Die aus der venösen Blutentnahme im Rahmen der Betreuung auf der IKO bestimmten klinischen Routineparameter (Blutbild) vom Tag des Studieneinschlusses wurden für die Studie übernommen. Weiterhin wurden für die Studie bei der Blutentnahme zusätzlich jeweils ein Serum- und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Röhrchen für eine spätere Kryokonservierung einmalig mit abgenommen. Die Röhrchen wurden zehn Minuten bei

3000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert und das Serum und Plasma in separate Aliquotgefäße bei -80 °C für eine spätere Blutanalyse eingefroren. Aus diesen Serum- und Plasmaproben wurden dann zu einem späteren Zeitpunkt die Laborparameter in Tabelle 4 bestimmt.

Die Blutproben der Patienten aus Göttingen wurden im interdisziplinären Labor der Universitätsmedizin Göttingen nach Standardmethoden analysiert. Nur die Laboranalyse der Parameter hs Troponin T (Referenzbereich < 14 ng/l) und NT-proBNP (Entscheidungswert: 125 ng/l) wurden zur besseren Vergleichbarkeit von allen Patienten zusammen in Berlin aus den bei -80 °C gefrorenen Proben durchgeführt. Hierbei wurden die Parameter mittels Elektro Chemilumineszenz Immuno-Assays von der Firma Roche Diagnostics (Roche Deutschland Holding GmbH, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) durchgeführt (www.laborberlin.com/unsere-leistungen).

Bei Werten des Hämoglobins (Hb) < 13,0 g/dl bei Männern bzw. < 12,0 g/dl bei Frauen wurde eine Anämie diagnostiziert (World Health Organization 2011). Ein Eisenmangel wurde analog der Praxis bei Tumorpatienten definiert über eine Transferrinsättigung < 20 %, da die Anwendung des üblicherweise genutzten Akute-Phase-Proteins Ferritin in dieser Patientengruppe beeinträchtigt war. Bei einer Transferrinsättigung < 20 % konnte von einer eisendefizitären Erythropoese und somit einem gestörten Eisenstoffwechsel ausgegangen werden, sodass dies als hinreichende Definition genutzt werden konnte (Onkopedia-Leitlinie Eisenmangel(-anämie) 2021). Eine Hypalbuminämie wurde über den Referenzbereich definiert mit Albuminwerten < 34 g/l.

2.2.4 Apparative Diagnostik

Bezüglich der mit der Studienpopulation durchgeführten apparativen Diagnostik wurden die in Tabelle 5 genannten Parameter wie folgt erhoben.

Tabelle 5: Relevante Parameter der apparativen Diagnostik

• Handkraft (<i>hand grip strength</i> , HGS) (kg)
• Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG): Herzfrequenz (Schläge/Minute = min ⁻¹)
• Echokardiographie: Linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion (LVEF) (%)

Bei insgesamt 262 Patienten der Studienpopulation wurde eine Handkraft (*hand grip strength*, HGS) Messung durchgeführt. Die Messung wurde mit einem digitalen Standard Hand Dynamometer erhoben (siehe Tabelle 7). Bei der HGS-Messung wurden die Teilnehmer zu Beginn hinsichtlich ihres dominanten Arms befragt. Begonnen mit der subjektiv stärkeren Seite wurden vier Messungen durchgeführt, bei der schwächeren Seite drei Messungen. Die Hände wurden jeweils nach einer Messung abgewechselt. Dem Patienten wurde die Anweisung gegeben, das Dynamometer so stark wie möglich für einige Sekunden zu drücken und den Arm im Ellenbogengelenk dabei circa im 90 Grad Winkel zu halten. Die Ergebnisse

wurden in Kilogramm notiert. Für die Auswertung wurde dann ein Mittelwert aus den Messungen des subjektiv stärkeren Armes ermittelt.

Um die HGS-Werte vergleichen zu können wurden die von Steiber (2016) vorgestellten Normwerte aus einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung mit 11.790 Teilnehmern als Referenzwerte genutzt. Diese Normwerte wurden nach Geschlecht, Alter (17 bis 90 Jahre) und Körpergröße (1,60 bis > 1,90 m) aufgeschlüsselt, wobei Frauen in ihren 30er und Männer in ihren 40er Jahren im Durchschnitt ihre maximale Handkraft erreichten.

Die Europäische Arbeitsgruppe für Sarkopenie bei älteren Menschen (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) beschrieb in der Publikation von Cruz-Jentoft et al. (2019), dass die HGS als entscheidender Screening-Parameter bei Verdacht auf Sarkopenie genutzt werden konnte. Bei HGS-Werten < 16 kg (Frauen) bzw. < 27 kg (Männer) lag eine niedrige Muskelkraft vor, wodurch laut der Definition der EWGSOP von 2019 eine Sarkopenie wahrscheinlich ist. Für den Zweck dieser Arbeit und aufgrund fehlender Werte zur Muskelquantität, mit denen nach EWGSOP der Verdacht auf Sarkopenie bestätigt werden kann, wurde die Sarkopenie über diese Grenzwerte definiert.

Die von der EWGSOP genannten Grenzwerte basieren auf einer Referenzpopulation aus Großbritannien, welche von Dodds et al. (2014) vorgestellt wurde. Mit der Nutzung von -2,5 Standardabweichungen vom geschlechtsspezifischen T-Score, dem Höchstwert vom jeweiligen Wert der maximalen Handkraft der Männer bzw. Frauen, erreicht man eine bessere Identifizierung derer mit schwacher HGS bzw. mit Sarkopenie (Dodds et al. 2014; Cruz-Jentoft et al. 2019). Die Höchstwerte der britischen Referenzpopulation nach Dodds et al. (2014) liegen allerdings unter denen der deutschen Referenzpopulation nach Steiber (2016) ($31,4 \pm 6,1$ kg vs. $34,5 \pm 6,3$ kg (Frauen) bzw. $51,9 \pm 9,9$ kg vs. $53,8 \pm 9,3$ kg (Männer)), sodass auch die EWGSOP empfiehlt, regionale Referenzpopulationen zu nutzen (Cruz-Jentoft et al. 2019). Demnach wären für die Studienpopulation ein T-Score von gerundet 19 kg (Frauen) bzw. 31 kg (Männer), analog -2,5 Standardabweichungen von den Höchstwerten der Referenzpopulation nach Steiber (2016), von Relevanz. Die Sarkopenie in der Studienpopulation nach diesen Grenzwerten wird im Weiteren als modifizierte Sarkopenie („Sarkopenie (mod.)“) beschrieben (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Grenzwerte für die Definitionen der Sarkopenie.

Variablen	Hand Grip Strength (kg)		Quelle der Referenzwerte
	Frauen	Männer	
Sarkopenie	< 16	< 27	Dodds et al. (2014); Cruz-Jentoft et al. (2019)
Sarkopenie (mod.)	< 19	< 31	Steiber (2016)

Geschlechtsspezifische Grenzwerte für die zwei verwendeten Definitionen der Sarkopenie anhand der HGS in kg.

Die Erfassung des Ruhe-Elektrokardiogramms (EKG) erfolgte bei 279 Patienten mit den in Tabelle 7 näher bezeichneten Geräten. Beim Ruhe-EKG handelte es sich um ein 12-Kanal Oberflächen-EKG, welches die Standardableitungen nach Einthoven, die Extremitätenableitungen nach Goldberger und die unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson für 10 Sekunden aufgezeichnet hat. Die Schreibgeschwindigkeit war auf 50 mm/s festgelegt, der Filter auf 50 Hz und die Amplitude auf 10 mV. Vor Durchführung des Ruhe-EKGs sollte der Patient mindestens 10 Minuten in Ruhe gelegen haben. Die Positionierung der Ableitungselektroden entsprach den allgemein gängigen definierten Abnahmestellen für die Extremitätenableitungen sowie die Brustwandableitungen. Alle EKGs wurden manuell unter Zuhilfenahme eines handelsüblichen EKG-Lineals ausgewertet. Neben dem Herzrhythmus, der elektrischen Achse und der Herzfrequenz (Schläge/Minute = min^{-1}) wurden auch die P-Dauer (ms), PQ-Zeit (ms), QRS-Dauer (ms) und QT-Zeit (ms) notiert sowie die relative, frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc-Zeit) (ms) je nach vorliegender Herzfrequenz mithilfe der Bazett-Formel bzw. der Fridericia Formel aus Herzfrequenz (min^{-1}) und QT-Zeit (sec) errechnet. Darüber hinaus wurden – falls vorhanden – pathologische Befunde notiert.

Tabelle 7: Beispielhaft verwendete Geräte bei der apparativen Diagnostik an der Universitätsmedizin Göttingen

Handkraft Messung	Ruhe-EKG	Echokardiographie
<u>Gerätename:</u> Jamar® Plus + Digital Hand Dynamometer <u>Hersteller:</u> Patterson Medical (seit Juli 2015 Teil von Performance Health Holding, Inc.) <u>Adresse:</u> Performance Health Holding, Inc. 28100 Torch Parkway, Suite 700 Warrenville, IL 60555 USA	<u>Gerätenamen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • CARDIOVIT AT-102 plus • CARDIOVIT CS-2 EXCELLENCE <u>Hersteller:</u> SCHILLER Medizintechnik GmbH <u>Adresse:</u> Otto-Lilienthal-Ring 4 85622 Feldkirchen Deutschland	<u>Gerätename:</u> EPIQ 7 <u>Hersteller:</u> Koninklijke Philips N.V. <u>Adresse:</u> High Tech Campus 5 5656 AE, Eindhoven The Netherlands
	<u>Gerätename:</u> MACTM 3500 <u>Hersteller:</u> GE Healthcare GmbH <u>Adresse:</u> Beethovenstraße 239 42655 Solingen Deutschland	<u>Gerätename:</u> Vivid E9 <u>Hersteller:</u> GE Healthcare GmbH <u>Adresse:</u> Beethovenstraße 239 42655 Solingen Deutschland

275 Patienten haben eine transthorakale echokardiographische Untersuchung erhalten. Die Untersuchung erfolgte mit Geräten der Firma Koninklijke Philips N.V. und GE Healthcare GmbH (siehe Tabelle 7). Bei der Durchführung der Echokardiographie wurde eine transthorakale Standarduntersuchung auf Grundlage der Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE) und European Association of Echocardiography (EAE) durchgeführt (Lang et al. 2015).

Die Pumpfunktion des linken Ventrikels wurde anhand der Standardanlotungen zunächst visuell quantifiziert und als linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion (LVEF) (%) festgehalten. War die LVEF in der Abschätzung eingeschränkt, wurde eine ergänzende quantitative Bestimmung der Auswurfleistung mittels der Scheibchensummationsmethode durch Bestimmung des Schlagvolumens aus der Differenz der enddiastolischen und endsystolischen Volumina durchgeführt (Buck et al. 2009). Eine LVEF $\geq 55\%$ wurde entsprechend der ASE und EAE als normal definiert; die weitere Graduierung sieht eine leichtgradige (45 – 54 %), mittelgradige (30 – 44 %) und hochgradige ($< 30\%$) Reduktion der LVEF vor (Buck et al. 2009; Lang et al. 2015).

2.2.5 Follow-up: Überlebensstatus

In regelmäßigen Abständen wurde eine nachträgliche Erfassung bezüglich des Überlebens der Patienten durchgeführt. War der Patient während des Follow-up verstorben, wurde das Todesdatum vermerkt. Bei unbekanntem Überlebensstatus des Patienten wurde ein Zensurdatum – definiert als der Tag, an dem der Patient nachweislich zuletzt am Leben war – notiert. Das Follow-up wurde durch eine SAP®(Systemanalyse Programmentwicklung)-Abfrage in den jeweiligen beteiligten Kliniken durchgeführt. Für diese Arbeit wurde das letzten Follow-up im Oktober 2020 durchgeführt.

2.3 Datenverarbeitung und Statistik

Die Datenerfassung am Patienten erfolgte mit vorgedruckten systematischen Abfragebögen, welche täglich in anonymisierter Form in eine Microsoft Excel Tabelle übertragen wurden. Es erfolgte eine Stichproben-artige Kontrolle dieser Eingaben auf Plausibilität. Die statistische Auswertung dieser tabellarischen Excel-Datenbank erfolgte mit dem Programm SPSS® Statistics, Version 26.0 von der Firma International Business Machines Corporation (IBM® Corp.), New Orchard Road, Armonk, New York 10504, United States of America.

Für die Charakterisierung der Patienten durch kategoriale oder dichotome Variablen, wie zum Beispiel die Merkmale Geschlecht und Überlebensstatus, wurden die Häufigkeitsverteilungen untersucht. Kontinuierliche Variablen, wie zum Beispiel hs Troponin T (ng/l) und EORTC Global Health/ QoL Skala (0-100), wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf eine Normalverteilung hin geprüft. Für einen Gruppenvergleich mit einer binären Gruppierungsvariable wurde für die Berechnung der Signifikanz bei

normalverteilten Merkmalen der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt; bei nicht normalverteilten Merkmalen wurde der Rangsummen-Mann-Whitney-U-Test verwendet (Bender et al. 2007c). Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) als Signifikanztest genutzt. Normalverteilte Merkmale werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimum – Maximum) angegeben; die statistische Angabe von nicht normalverteilten Merkmalen erfolgt als Medianwert (25. Perzentile – 75. Perzentile).

Zur Beschreibung der Stärke eines linearen Zusammenhangs zwischen zwei stetigen Zielvariablen wurde die Pearson-Produkt-Moment-Korrelation mit dem Korrelationskoeffizienten r gewählt. In der Interpretation nach Cohen (1988) wurde der Korrelationskoeffizient r in drei Effektstärken eingeteilt, dabei entspricht $|r| = 0,10$ einer schwachen, $|r| = 0,30$ einer moderaten und $|r| = 0,50$ einer starken Korrelation. Es wurden verschiedene Regressionsanalysen für die statistische Beschreibung eines Zusammenhangs zwischen zwei (univariable) oder mehreren Variablen (multivariable) durchgeführt: In einer einfachen (univariablen) linearen Regressionen für eine stetige Zielvariable (abhängige Variable) gibt der Regressionskoeffizient die Veränderung der abhängigen Variable an, wenn sich die unabhängige Variable um eine Einheit verändert. (Bender et al. 2007b; Lange und Bender 2007). Bei der logistischen Regression beschreibt die Odds Ratio (OR) die Stärke des Zusammenhangs zwischen den zwei Gruppen der binären Zielvariable (Bender et al. 2007a). Für die multiple (multivariable) logistische Regression wurde eine Variablenselektion mittels Rückwärtsselektion durchgeführt, bei der alle in der einfachen logistischen Regression signifikanten und relevanten Variablen in die Analyse miteingeschlossen wurden. Das 95 % Konfidenzintervall in den Regressionsanalysen beschreibt, dass mit 95 % Sicherheit der angegebene Bereich den tatsächlichen Regressionskoeffizient bzw. die OR beinhaltet.

Die maximale Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau α ; statistischer Ausdruck: p-Wert) wurde definiert als $\alpha = 0,05$. Ist der p-Wert folglich kleiner als das Signifikanzniveau α ($p < 0,05$), so liegt eine statistische Signifikanz zum Niveau α vor (Bender und Lange 2007).

2.4 Ethische und rechtliche Aspekte

Die hier beschriebene Studie erhielt unter der Antragsnummer 22/8/17 und dem Studientitel „Erfassung der Herzfrequenzvariabilität mittels Langzeit-Elektrokardiogramm und deren Bedeutung für das Überleben von hämatologisch-onkologischen Patienten“ eine Zustimmung der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen. Von Seiten der Ethikkommission in Göttingen sowohl in dem separaten Votum der Ethikkommission in Berlin bestanden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken und die Studie wurde nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Nach einer ausführlichen mündlichen und schriftlichen Information und Aufklärung über die Studieninhalte stimmten alle Patienten und Probanden schriftlich der Studienteilnahme zu. Den Patienten und

Probanden wurde erklärt, dass sie die Zustimmung zur Studienteilnahme zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen zurückziehen können. Eine Studienteilnahme hatte keinen Einfluss auf die Behandlung der onkologischen Erkrankung; behandlungsbedürftige Befunde aus den im Rahmen der Studie durchgeführten Untersuchungen wurden dem jeweiligen behandelnden Arzt mitgeteilt.

Die Patienten wurden entsprechend der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) schriftlich sowie mündlich aufgeklärt und leisteten nach dem 25. Mai 2018 mit Inkrafttreten der neuen DSGVO auch eine schriftliche Einwilligung zum Datenschutz.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

283 Patienten hatten den dieser Arbeit zugrunde liegenden EORTC QLQ-C30-Fragebogen vollständig ausgefüllt (siehe 2.2.2) und bildeten somit die im Weiteren charakterisierte Studienpopulation. Die Geschlechterverteilung der 283 Patienten lag bei 47,7 % Frauen und 52,3 % Männern (siehe Tabelle 11). 172 Patienten (60,8 %) waren an einem soliden Tumor erkrankt, wobei die Gruppe der gastrointestinalen Tumoren dort eine Dominanz mit 59 Patienten (20,8 %) zeigte (siehe Abbildung 4). Die Gruppe der 111 Patienten (39,2 %) mit hämatologischen Tumorerkrankungen setzten sich aus Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) (n = 81), Hodgkin-Lymphomen (HL) (n = 21) und Multiplem Myelom (MM) (n = 9) zusammen.

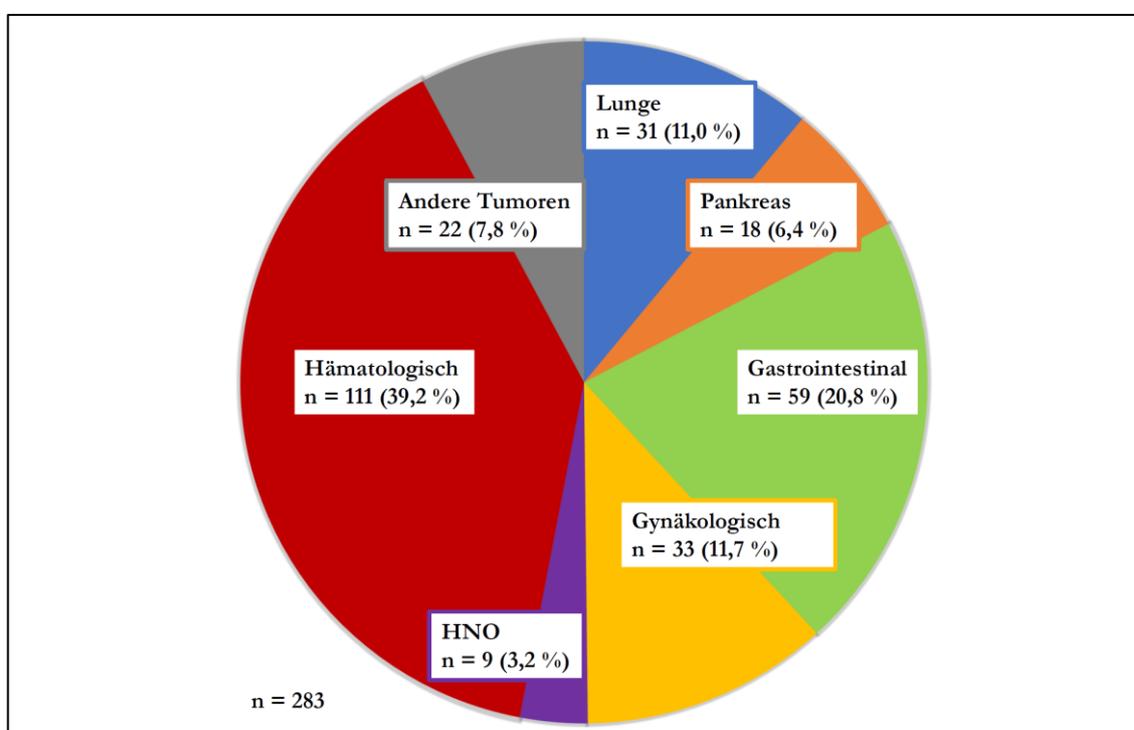


Abbildung 4: Tumorarten der Studienpopulation. Tortendiagramm mit Verteilung der Tumorarten in der Studienpopulation (n = 283). Folgende Tumorentitäten sind unter den sieben Untergruppen in dem Tortendiagramm zusammengefasst: Lunge = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC); Pankreas = Adenokarzinom des Pankreas; Gastrointestinal = kolorektales, Ösophagus-, Magen-, Hepatozelluläres und Cholangiokarzinom; Gynäkologisch = Mamma-, Ovarial- und Cervixkarzinom; HNO = Larynx-, Oro- und Pharynxkarzinom; Hämatologisch = Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), Hodgkin-Lymphom (HL), Multiples Myelom (MM); andere Tumoren = Weichgewebssarkom, Hirntumor, Nieren- und Prostatakarzinom, Mesotheliom, Hodenkarzinom, u. A.

Im Vergleich der Verteilung der Tumorarten der Studienpopulation zu der Inzidenz der verschiedenen Tumorarten in Deutschland (vergleiche Abbildung 1 und Abbildung 4) fiel auf, dass der Anteil der hämatologischen Tumoren in der Studienpopulation viereinhalb Mal so groß war wie die Inzidenz dieser im Jahr 2017. Der Anteil von Lungen-, gastrointestinalen und Hals-Nasen-Ohren(HNO)-Tumoren an der Gesamtzahl war im Vergleich in etwa gleich

groß. Da keine Patienten explizit in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe eingeschlossen wurden, war der Anteil der gynäkologischen Tumorerkrankungen in der Studienpopulation geringer; auch urologische Tumoren und das maligne Melanom fanden aus vergleichbarem Grund bei der Studienpopulation eine geringe Repräsentation.

Bei den soliden Tumoren befanden sich 85,5 % der Patienten bei Studieneinschluss in einem UICC Stadium IV; bei den hämatologischen Erkrankungen war die Verteilung der NHL und HL in den Ann-Arbor-Klassifikationsstadien I bis IV gleichmäßiger. Da das MM nicht nach der vierstufigen Ann-Arbor-Klassifikation, sondern nach Durie und Salmon in drei Stadien eingeteilt wird, wurden diese neun Patienten hier nicht berücksichtigt. 77,7 % aller Patienten hatten bei Einschluss Metastasen oder eine extranodale Manifestation der zugrundeliegenden onkologischen Erkrankung und bis Oktober 2020 war bereits von 110 Patienten (38,9 %) bekannt, dass sie verstorben waren (siehe Tabelle 11).

3.1.1 HRQoL

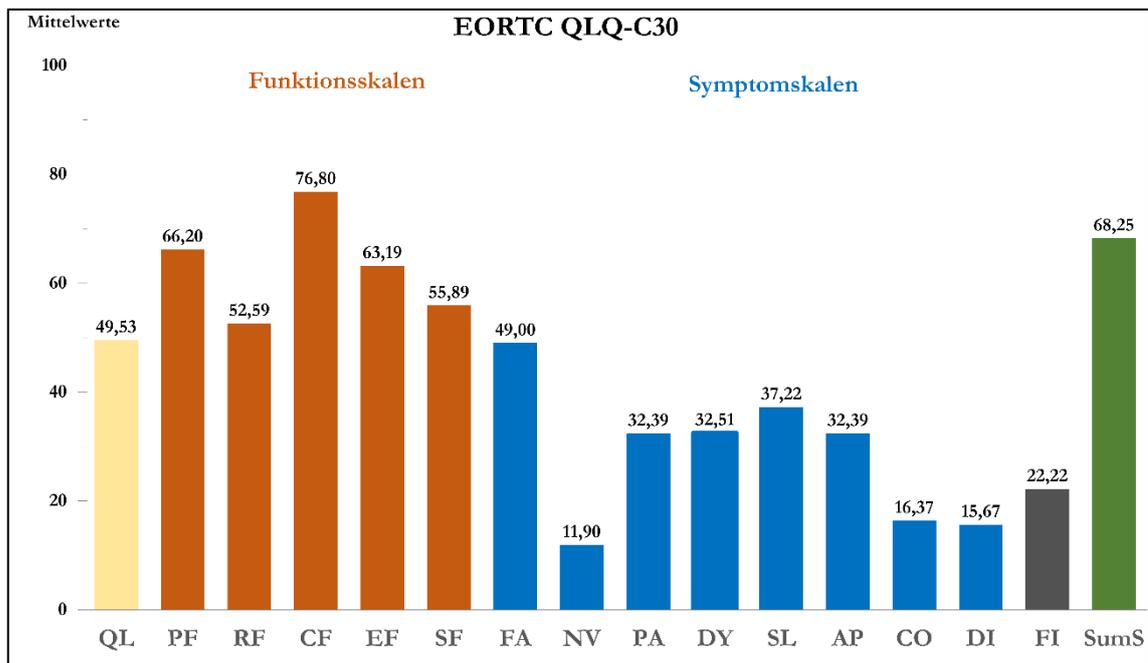


Abbildung 5: EORTC QLQ-C30 der Studienpopulation. Darstellung der Ergebnisse des EORTC-QLQ-C30 (Mittelwerte) im Balkendiagramm, farbcodiert nach Gruppenzugehörigkeit. QL = Globaler Gesundheitsstatus/ QoL, PF = Physische Funktion, RF = Rollenfunktion, CF = Kognitive Funktion, EF = Emotionale Funktion, SF = Soziale Funktion, FA = Fatigue, NV = Übelkeit und Erbrechen, PA = Schmerzen, DY = Dyspnoe, SL = Schlafstörungen, AP = Appetitverlust, CO = Obstipation, DI = Diarrhoe, FI = Finanzielle Auswirkungen, SumS = EORTC QLQ-C30 Summary Score. Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

Aus dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen (siehe 2.2.2) ging eine durchschnittliche HRQoL mit dem SumS von 68,25 bei der Studienpopulation hervor (siehe Tabelle 8 und Abbildung 5). Männer zeigten dabei mit einem SumS von $70,99 \pm 19,60$ im Vergleich zu den Frauen mit $65,24 \pm 19,11$ eine signifikant höhere HRQoL ($p = 0,013$) (siehe Tabelle 14). Die im SumS enthaltenen Funktionsskalen bewegten sich zwischen 52,59 (Rollenfunktion (RF)) als niedrigstes und 76,80 (Kognitive Funktion (CF)) als höchstes Funktionslevel. Bei den

Symptomskalen stellte Fatigue (FA) mit 49,00 das höchste Problemlevel dar, während die Skala bezüglich Übelkeit und Erbrechen (NV) mit 11,90 das niedrigste Problemlevel beschrieb. Die nicht im SumS enthaltene globaler Gesundheitsstatus/ QoL-Skala lag mit 49,53 unter dem Wert für die HRQoL im SumS (siehe Tabelle 8 und Abbildung 5).

Tabelle 8: EORTC QLQ-C30 der Studienpopulation

Variablen (0 – 100)	Studienpopulation (n = 283)
Globaler Gesundheitsstatus/ QoL (QL)	49,53 ± 22,52
Funktionsskalen	
Physische Funktion (PF)	66,20 ± 27,48
Rollenfunktion (RF)	52,59 ± 35,94
Kognitive Funktion (CF)	76,80 ± 25,76
Emotionale Funktion (EF)	63,19 ± 28,18
Soziale Funktion (SF)	55,89 ± 33,75
Symptomskalen	
Fatigue (FA)	49,00 ± 28,65
Übelkeit und Erbrechen (NV)	11,90 ± 19,76
Schmerzen (PA)	32,39 ± 33,44
Dyspnoe (DY)	32,51 ± 34,66
Schlafstörungen (SL)	37,22 ± 33,33
Appetitverlust (AP)	32,39 ± 36,91
Obstipation (CO)	16,37 ± 29,76
Diarrhoe (DI)	15,67 ± 28,66
Finanzielle Auswirkungen (FI)	22,22 ± 30,72 (n = 282)
QLQ-C30 Summary Score (SumS)	68,25 ± 19,55 (10,85 – 100,00); 71,15 (54,96 – 83,25)
SumS ≥ Median	142 (50,2 %)

Basisergebnisse des EORTC QLQ-C30 der Studienpopulation. Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum – Maximum), sofern nicht anders erwähnt (Minimum – Maximum) = (0,00 – 100,00); Median (25. Perzentile – 75. Perzentile); Anzahl (Prozentzahl in %).

Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

Tabelle 9 ist zu entnehmen, dass im Vergleich zu den Werten der deutschen Normalbevölkerung (NB) der SumS der Studienpopulation (SP) klinisch relevant niedriger war (Δ SP - NB = -13,65). Bei der globaler Gesundheitsstatus/ QoL-Skala war die Differenz zwischen den zwei Gruppen noch größer (Δ SP - NB = -17,47). Beide Differenzen bewegten sich in einem moderaten Bereich ($\Delta > 10 < 20$) (siehe 2.2.2).

Bei den Funktionsskalen zeigte sich die kognitive Funktionsfähigkeit für die Studienpopulation mit einer Differenz $\Delta < 10$ und einem Skalenwert oberhalb der TCI als nicht relevant beeinflusst (siehe Abbildung 6). Dagegen waren die Rollenfunktion und soziale Funktion – die zwei niedrigsten Skalenwerte bei den Funktionsskalen – klinisch relevante Probleme mit einem sehr großen Unterschied in der Funktionsfähigkeit zu der Referenzbevölkerung (Skalen < TCI; $\Delta > 20$). Physische und emotionale Funktion stellten klinisch relevante Probleme mit moderatem Unterschied dar (Skalen < TCI; $\Delta > 10 < 20$) (siehe Tabelle 9 und Abbildung 6).

Tabelle 9: Vergleich mit Referenz- und Schwellenwerten

Skalen	TCI	Studienpopulation (n = 283)	Deutsche Normal- bevölkerung (n = 1006)	Δ SP - NB
Globaler Gesundheitsstatus/ QoL (QL)		49,53 \pm 22,52	67,0 \pm 21,8	-17,47
Funktionsskalen				
Physische Funktion (PF)	83	66,20 \pm 27,48	82,8 \pm 21,2	-16,6
Rollenfunktion (RF)	58	52,59 \pm 35,94	80,8 \pm 27,2	-28,21
Kognitive Funktion (CF)	75	76,80 \pm 25,76	83,9 \pm 22,7	-7,1
Emotionale Funktion (EF)	71	63,19 \pm 28,18	73,9 \pm 24,7	-10,71
Soziale Funktion (SF)	58	55,89 \pm 33,75	84,8 \pm 25,5	-28,91
Symptomskalen				
Fatigue (FA)	39	49,00 \pm 28,65	31,5 \pm 27,2	+17,5
Übelkeit und Erbrechen (NV)	8	11,90 \pm 19,76	6,0 \pm 17,2	+5,9
Schmerzen (PA)	25	32,39 \pm 33,44	27,6 \pm 30,9	+4,79
Dyspnoe (DY)	17	32,51 \pm 34,66	18,7 \pm 27,3	+13,81
Schlafstörungen (SL)	50	37,22 \pm 33,33	27,6 \pm 33,1	+9,62
Appetitverlust (AP)	50	32,39 \pm 36,91	10,1 \pm 23,3	+22,29
Obstipation (CO)	50	16,37 \pm 29,76	9,6 \pm 22,3	+6,77
Diarrhoe (DI)	17	15,67 \pm 28,66	10,4 \pm 22,7	+5,27
Finanzielle Auswirkungen (FI)	17	22,22 \pm 30,72	11,3 \pm 25,0	+10,92
QLQ-C30 Summary Score (SumS)		68,25 \pm 19,55	81,9 \pm 26,3	-13,65

Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 der Studienpopulation im Vergleich mit Schwellenwerten (TCI) und Referenzwerten (deutsche Normalbevölkerung nach Nolte et al. (2020)). TCI = Threshold for clinical importance = Schwellenwerte für klinische Bedeutsamkeit nach Giesinger et al. (2020): Werte oberhalb (Symptomskalen) oder unterhalb (Funktionsskalen) der TCIs zeigen klinisch wichtige Probleme/ Symptome auf; Werteangabe in Mittelwert \pm Standardabweichung; Δ = Differenz der Skalenwerte (Mittelwerte) zwischen Studienpopulation (SP) und Referenzwerten der deutschen Normalbevölkerung (NB) (klinisch relevante Differenzen nach Osoba et al. (1998) bei ≥ 10 Punkten; $\Delta > 10 < 20$ = moderater Unterschied; $\Delta > 20$ = sehr großer Unterschied).

Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

Wurden die Symptomskalen nach den TCIs und im Vergleich zur Referenzpopulation beurteilt, ergab sich ein Unterschied in der Bewertung klinischer Relevanz. So ergaben die Skalen Appetitverlust, Fatigue, Dyspnoe und finanzielle Auswirkungen im Vergleich zur Referenzpopulation in absteigender Reihenfolge alle eine Differenz $\Delta > 10$, wobei nur Appetitverlust einen sehr großen Unterschied aufwies ($\Delta > 20$) (siehe Tabelle 9 und Abbildung 6). Die Auswertung anhand der TCIs ließ die Aussage zu, dass die Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen und Dyspnoe sowie das Problem der finanziellen Auswirkung klinische Relevanz für die HRQoL der Studienpopulation hatten (Skalen $>$ TCI). Beiden Ansätzen gemein war, dass Schlafstörungen, Obstipation und Diarrhoe keine klinisch relevanten Probleme bei der Studienpopulation darstellten (Skalen $<$ TCI; $\Delta < 10$). Fatigue, Dyspnoe und finanzielle Auswirkungen zeigten in beiden Bewertungen eine klinische Relevanz mit moderatem Unterschied (Skalen $>$ TCI; $\Delta > 10 < 20$). Appetitverlust hatte eine im Vergleich zur Referenzpopulation klinische Relevanz ($\Delta > 20$), aber erreichte in diesem Fall keine Bedeutung als Problem, welches klinischer Diagnostik oder Therapie bedarf (Skala $<$ TCI). Im Gegensatz dazu erlangten

Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen Skalenwerte, die therapiert werden sollten (Skalen > TCI), die aber im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht klinisch relevant erhöht waren ($\Delta < 10$).

Insgesamt waren also kognitive Funktion, Schlafstörungen, Obstipation und Diarrhoe nachrangige Probleme bzw. Symptome der Studienpopulation; die übrigen Funktionskalen (physische, emotionale und soziale Funktion sowie Rollenfunktion) und Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust und finanzielle Auswirkungen) zeigten im Vergleich zur Normalbevölkerung und bzw. oder den TCIs eine Bedeutsamkeit.

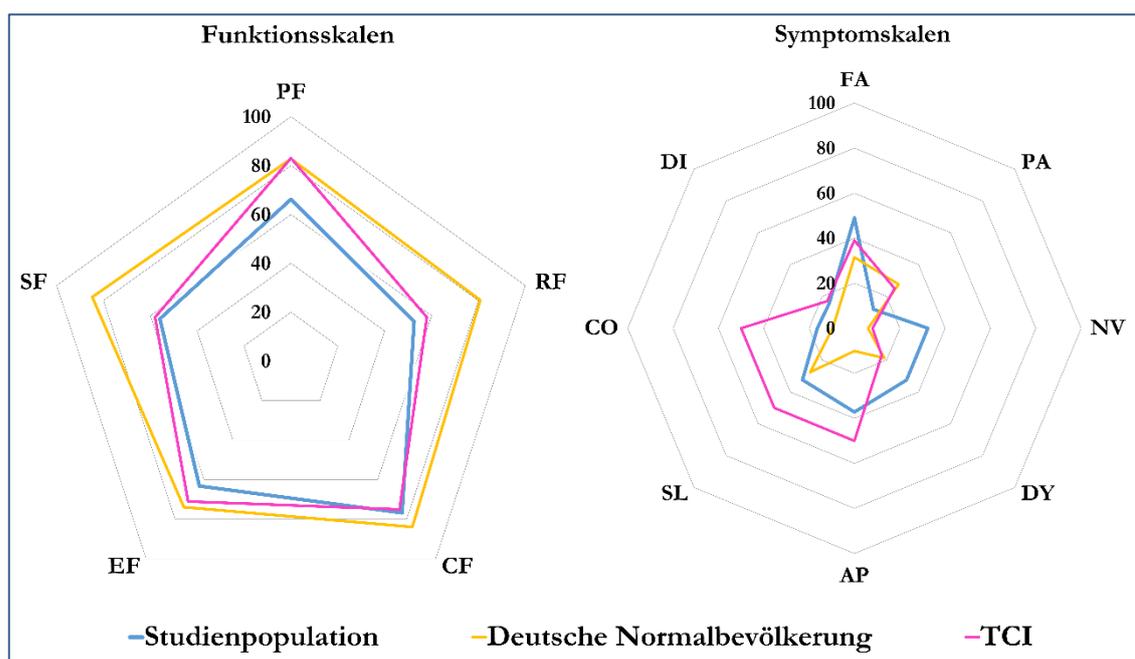


Abbildung 6: Ergebnisse der Funktions- und Symptomskalen. Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 der Studienpopulation im Netzdiagramm mit Mittelwerten (siehe Tabelle 9). PF = Physische Funktion, RF = Rollenfunktion, CF = Kognitive Funktion, EF = Emotionale Funktion, SF = Soziale Funktion, FA = Fatigue, NV = Übelkeit und Erbrechen, PA = Schmerzen, DY = Dyspnoe, SL = Schlafstörungen, AP = Appetitverlust, CO = Obstipation, DI = Diarrhoe; Vergleich der Daten aus der Studienpopulation mit Referenz- und Schwellenwerten: TCI = Threshold for clinical importance = Schwellenwerte für klinische Bedeutsamkeit nach Giesinger et al. (2020): Werte oberhalb (Symptomskalen) oder unterhalb (Funktionsskalen) der TCIs zeigen klinisch wichtige Probleme/ Symptome auf; deutsche Normalbevölkerung nach Nolte et al. (2020).

Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

Anhand des SumS wurde die Studienpopulation in 2 Gruppen geteilt: Die Patienten mit einem SumS kleiner dem Median des SumS mit 71,15 repräsentierten die Gruppe mit einer niedrigen HRQoL (n = 141); die Patienten mit einem SumS größer gleich 71,15 die Gruppe mit einer hohen HRQoL (n = 142).

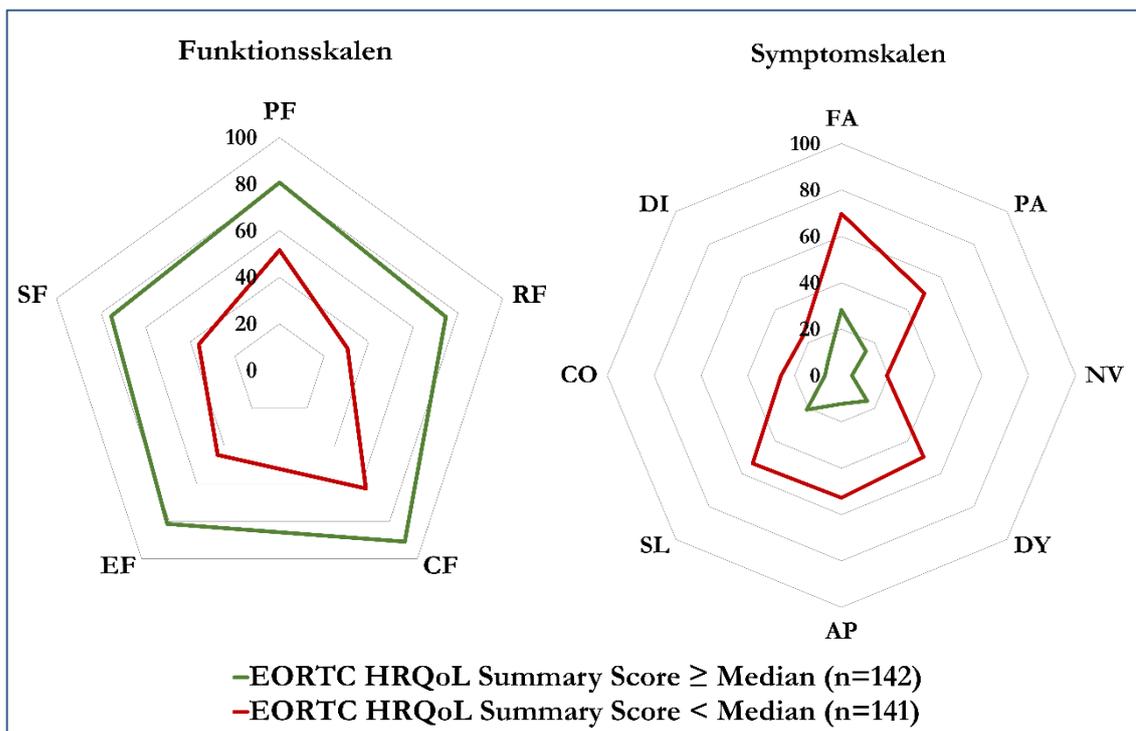


Abbildung 7: Vergleich der Funktions- und Symptomskalen gruppiert nach dem Median des

Summary Scores. Ergebnisse der Funktionsskalen- und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gruppiert im Vergleich nach dem Median des QLQ-C30 Summary Scores der Studienpopulation im Netzdiagramm mit Mittelwerten. PF = Physische Funktion, RF = Rollenfunktion, CF = Kognitive Funktion, EF = Emotionale Funktion, SF = Soziale Funktion, FA = Fatigue, NV = Übelkeit und Erbrechen, PA = Schmerzen, DY = Dyspnoe, SL = Schlafstörungen, AP = Appetitverlust, CO = Obstipation, DI = Diarrhoe; Vergleich der Mittelwerte der Funktions- und Symptomskalen der nach dem Median des Summary Scores zweigeteilten Studienpopulation.

Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

Abbildung 7 zeigt den Unterschied der Funktions- und Symptomskalen im Vergleich der so anhand des SumS gebildeten Gruppen eindrücklich. Korrespondierende Mittelwerte sind der Tabelle 10 zu entnehmen. Im direkten Gruppenvergleich lagen zwischen den Skalen der zwei Patientengruppen sowohl bei jeder Funktions- als auch Symptomskala Differenzen $\Delta > 10$ vor, sodass die Einteilung der Studienpopulation anhand des SumS eine klinische Relevanz hinsichtlich der HRQoL hatte. Im Vergleich zur Normalbevölkerung waren die Mittelwerte der Gruppe mit besserer HRQoL annähernd ähnlich zu bewerten ($\Delta < 10$). Keine der Symptomskalen überschritt die TCIs und von den Funktionsskalen lag nur die physische Funktion knapp unterhalb der TCIs.

Tabelle 10: Aufteilung nach dem Median im Vergleich mit Referenz- und Schwellenwerten

Skalen	TCI	EORTC QLQ-C30 Summary Score < Median (n = 141)	EORTC QLQ-C30 Summary Score ≥ Median (n = 142)	Deutsche Normal- bevölkerung (n = 1006)
Globaler Gesundheitsstatus/ QoL (QL)		35,34 ± 17,56	63,62 ± 17,52	67,0 ± 21,8
Funktionsskalen				
Physische Funktion (PF)	83	51,64 ± 27,16	80,66 ± 18,86	82,8 ± 21,2
Rollenfunktion (RF)	58	30,50 ± 30,27	74,53 ± 26,46	80,8 ± 27,2
Kognitive Funktion (CF)	75	62,65 ± 66,67	90,84 ± 13,83	83,9 ± 22,7
Emotionale Funktion (EF)	71	44,86 ± 23,39	81,40 ± 19,36	73,9 ± 24,7
Soziale Funktion (SF)	58	36,17 ± 30,01	75,47 ± 24,69	84,8 ± 25,5
Symptomskalen				
Fatigue (FA)	39	69,82 ± 20,50	28,32 ± 18,97	31,5 ± 27,2
Übelkeit und Erbrechen (NV)	8	19,39 ± 16,67	4,46 ± 9,29	6,0 ± 17,2
Schmerzen (PA)	25	50,12 ± 50,00	14,79 ± 22,11	27,6 ± 30,9
Dyspnoe (DY)	17	49,65 ± 36,87	15,49 ± 21,62	18,7 ± 27,3
Schlafstörungen (SL)	50	53,66 ± 35,14	20,89 ± 25,62	27,6 ± 33,1
Appetitverlust (AP)	50	52,72 ± 38,25	12,21 ± 21,19	10,1 ± 23,3
Obstipation (CO)	50	25,77 ± 36,16	7,04 ± 17,23	9,6 ± 22,3
Diarrhoe (DI)	17	23,50 ± 33,92	8,22 ± 19,92	10,4 ± 22,7
Finanzielle Auswirkungen (FI)	17	28,84 ± 34,55	15,60 ± 24,74	11,3 ± 25,0

Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 der Studienpopulation unterteilt nach dem Median des QLQ-C30 Summary Scores im Vergleich mit Schwellenwerten (TCI) und Referenzwerten (deutsche Normalbevölkerung nach Nolte et al. (2020)). TCI = Threshold for clinical importance = Schwellenwerte für klinische Bedeutsamkeit nach Giesinger et al. (2020): Werte oberhalb (Symptomskalen) oder unterhalb (Funktionsskalen) der TCIs zeigen klinisch wichtige Probleme/ Symptome auf; Werteangabe in Mittelwert ± Standardabweichung. Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

3.1.2 Ergebnisse der Anamnese und klinischen Untersuchung

46,3 % aller Patienten erfüllten die Definition der Kachexie (siehe 2.2.1), wobei dies signifikant häufiger in der Gruppe mit niedriger HRQoL der Fall war ($p = 0,001$) (siehe Tabelle 11 und Abbildung 8). Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus zeigten keine signifikante Häufung in einer der nach der HRQoL aufgeteilten Gruppen. Die Blutdruckwerte der gesamten Studienpopulation und der Gruppen mit niedriger und hoher HRQoL bewegten sich mit den jeweiligen Mittelwerten im Normalbereich. Bezüglich des Raucherstatus gaben 58,9 % an, in ihrem Leben bereits einmal längerfristig geraucht zu haben, und 24,1 % erklärten bei Studieneinschluss noch Raucher zu sein, letzteres signifikant häufiger bei Patienten mit SumS unter dem Median ($p = 0,012$) (siehe Tabelle 11). 17,0 % der Patienten nahmen regelmäßig fünf oder mehr Medikamente verschiedener Medikamentenklassen ein, wobei Patienten mit höherer HRQoL signifikant weniger dieser Gruppe angehörten ($p = 0,027$). Von den Tumorpatienten nahmen 14,9 % Opioide und 11,0 % Antidepressiva ein. Es erreichten signifikant weniger Patienten in der

Gruppe mit niedrigem SumS einen objektiven KPS größer gleich 90 % ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Basischarakteristika

Variablen	Studienpopulation (n = 283)		EORTC QLQ-C30 Summary Score < Median (n = 141)		EORTC QLQ-C30 Summary Score ≥ Median (n = 142)		p- Wert
Alter (Jahre)	61,2 ± 13,0 (20 – 87)		60,7 ± 13,6 (23 - 85)		61,6 ± 12,5 (20 - 87)		0,576
Frauenanteil	135 (47,7 %)		78 (55,3 %)		57 (40,1 %)		0,012
Verstorben	110 (38,9 %)		55 (39,0 %)		55 (38,7 %)		1,000
Solide Tumoren	172 (60,8 %)		81 (57,4 %)		91 (64,1 %)		0,274
UICC Stadium (n = 172)	I = 3 (1,7 %)	II = 8 (4,7 %)	I = 1 (1,3 %)	II = 3 (3,8 %)	I = 2 (2,2 %)	II = 5 (5,4 %)	0,892
	III = 14 (8,1 %)	IV = 147 (85,5 %)	III = 6 (7,5 %)	IV = 70 (87,5 %)	III = 8 (8,7 %)	IV = 77 (83,5 %)	
Hämatologische Tumoren	111 (39,2 %)		60 (42,6 %)		51 (35,9 %)		0,274
Ann-Arbor- Stadium (n = 102)	I = 23 (22,8 %)	II = 15 (14,9 %)	I = 7 (12,5 %)	II = 10 (17,9 %)	I = 16 (35,6 %)	II = 5 (11,1 %)	0,052
	III = 25 (24,8 %)	IV = 38 (37,6 %)	III = 16 (28,6 %)	IV = 23 (41,1 %)	III = 9 (20 %)	IV = 15 (33,3 %)	
Metastasen/ extranodale Manifestation	199 (77,7 %) (n = 280)		96 (69,1 %) (n = 139)		103 (73,0 %) (n = 141)		0,511
Therapienaivität	53 (18,7 %)		23 (16,3 %)		30 (21,1 %)		0,361
KPS (0 – 100) (%)	90,0 (80,0 – 95,0)		80,0 (70,0 – 90,0)		90,0 (83,8 – 100,0)		< 0,001
KPS ≥ 90 %	159 (56,2 %)		53 (37,6 %)		106 (74,6 %)		< 0,001
Größe (m)	1,72 ± 0,09 (1,51 – 1,98)		1,71 ± 0,09 (1,51 – 1,98)		1,74 ± 0,09 (1,52 – 1,95)		0,007
Gewicht (kg)	75,65 ± 17,59 (39,00 – 150,00)		72,67 ± 17,26 (39,00 – 120,30)		78,61 ± 17,47 (46,00 – 150,00)		0,004
Gewichts- veränderung (%)	-5,23 ± 10,15 ((-43,59) – 37,50) (n = 278)		-6,50 ± 10,43 ((-43,59) – 37,50) (n = 138)		-3,97 ± 9,73 ((-34,15) – 30,00) (n = 140)		0,037
Kachexie	131 (46,3 %) (n = 278)		79 (57,2 %) (n = 138)		52 (37,1 %) (n = 140)		0,001
BMI (kg/m ²)	25,39 ± 4,84 (15,43 – 41,63)		24,84 ± 5,08 (15,43 – 41,63)		25,94 ± 4,53 (17,92 – 41,55)		0,055
Blutdruck sys. (mmHg)	129 ± 20 (88 – 210)		128 ± 21 (88 – 210)		130 ± 19 (88 – 185)		0,506
Blutdruck dia. (mmHg)	79 ± 12 (49 – 115)		79 ± 12 (49 – 112)		78 ± 11 (55 – 115)		0,266

Variablen	Studienpopulation (n = 283)	EORTC QLQ-C30 Summary Score < Median (n = 141)	EORTC QLQ-C30 Summary Score ≥ Median (n = 142)	p- Wert
Komorbiditäten, Symptome				
Art. Hypertonie	120 (42,4 %)	59 (41,8 %)	61 (43,0 %)	0,904
Diabetes mellitus	26 (9,2 %)	12 (8,5 %)	14 (9,9 %)	0,837
Nieren- insuffizienz	16 (5,7 %)	11 (7,8 %)	5 (3,5 %)	0,131
COPD ≤ GOLD Std. 2	10 (3,5 %)	7 (5,0 %)	3 (2,1 %)	0,217
Asthma bronchiale	12 (4,3 %) (n = 282)	5 (3,6 %) (n = 140)	7 (4,9 %)	0,770
Periphere Ödeme	31 (13,7 %) (n = 227)	16 (14,3 %) (n = 112)	15 (13,0 %) (n = 115)	0,848
Nykturie	112 (59,3 %) (n = 189)	55 (59,8 %) (n = 92)	57 (58,8 %) (n = 97)	1,000
Nachtschweiß	65 (23,0 %)	44 (31,2 %)	21 (14,8 %)	0,001
Jemals Raucher	166 (58,9 %) (n = 282)	81 (57,9 %) (n = 140)	85 (59,9 %)	0,809
Raucher bei Einschluss	68 (24,1 %) (n = 282)	43 (30,7 %) (n = 140)	25 (17,6 %)	0,012
Pack Years (Jahren)	6,33 (0,00 – 27,94) (n = 268)	5,00 (0,00 – 26,00) (n = 136)	7,25 (0,00 – 29,50) (n = 132)	0,649
NYHA Std. ≥ 2	49 (32,9 %) (n = 149)	31 (46,3 %) (n = 67)	18 (22,0 %) (n = 82)	0,003
Dauermedikation (n = 282)				
ASS	24 (8,5 %)	12 (8,6 %) (n = 140)	12 (8,5 %)	1,000
ACE-Hemmer/ ARB	75 (26,6 %)	33 (23,6 %) (n = 140)	42 (29,6 %)	0,282
β-Blocker	60 (21,3 %)	28 (20,0 %) (n = 140)	32 (22,5 %)	0,663
Calciumblocker	51 (18,1 %)	30 (21,4 %) (n = 140)	21 (14,8 %)	0,165
Diuretika	51 (18,1 %)	26 (18,6 %) (n = 140)	25 (17,6 %)	0,878
Antikoagulanzen	103 (36,5 %)	52 (37,1 %) (n = 140)	51 (35,9 %)	0,902
Lipidsenker	29 (10,3 %)	16 (11,4 %) (n = 140)	13 (9,2 %)	0,562
PPI	164 (58,2%)	93 (66,4 %) (n = 140)	71 (50,0 %)	0,006
Antidiabetika	9 (3,2 %)	5 (3,6 %) (n = 140)	4 (2,8 %)	0,749
Insulin	10 (3,5 %)	6 (4,3 %) (n = 140)	4 (2,8 %)	0,539
Opiode	42 (14,9 %)	27 (19,3 %) (n = 140)	15 (10,6 %)	0,045
Antidepressiva	31 (11,0 %)	24 (17,1 %) (n = 140)	7 (4,9 %)	0,001
L-Thyroxin	43 (15,2 %)	23 (16,4 %) (n = 140)	20 (14,1 %)	0,622
Steroide	74 (26,2 %)	34 (24,3 %) (n = 140)	40 (28,2 %)	0,500
Anzahl Medi- kamentenklassen	3,00 (1,00 – 4,00)	3,00 (1,00 – 4,00) (n = 140)	2,00 (1,00 – 3,25)	0,069
≥ 5 Medikamen- tenklassen (%)	48 (17,0 %)	31 (22,1 %) (n = 140)	17 (12,0 %)	0,027

Basischarakteristika der Studienpopulation und Gruppenvergleich der Charakteristika nach dem Median des QLQ-C30 Summary Scores.

Union internationale contre le cancer = UICC, Chemo- und Radiotherapienaivität = Therapienaivität, Karnofsky Performance Scale = KPS, Body Mass Index = BMI, Blutdruck systolisch = Blutdruck sys., Blutdruck diastolisch = Blutdruck dia., arterielle Hypertonie = art. Hypertonie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung = COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease = GOLD, Stadium = Std., New York Heart Association Klassifikation = NYHA, Acetylsalicylsäure = ASS, Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer = ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker = ARB, Betarezeptorenblocker = β-Blocker, Calciumkanalblocker = Calciumblocker, Protonenpumpen-inhibitor = PPI, Levothyroxin = L-Thyroxin.

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum – Maximum), Median (25. Perzentile – 75. Perzentile) oder Anzahl (Prozentzahl in %). Dick gedruckte Werte entsprechen signifikanten p-Werten (definiert als $p \leq 0,05$). Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

3.1.3 Ergebnisse der Labor- und apparativen Diagnostik

Den in Tabelle 12 präsentierten Laborwerten ist zu entnehmen, dass 64,0 % an einer Anämie litten (Definition siehe 2.2.3) und der Mittelwert des Hbs bei 11,7 g/dl bezogen auf alle Patienten lag. Bei 41,3 % der Tumorpatienten war von einem Eisenmangel auszugehen (Definition siehe 2.2.3), wobei der Ferritinwert aller Patienten im Durchschnitt bei 215,00 µg/l lag. Bei einem SumS unter dem Median hatten die Patienten mit 71,6 % deutlich häufiger eine Anämie ($p = 0,009$) (siehe auch Abbildung 9), bezüglich des Eisenmangels zeigte sich aber kein Unterschied ($p = 0,547$). Der CRP-Wert lag mit 6,7 mg/l über dem Referenzbereich von $\leq 5,0$ mg/l. Hinsichtlich der kardialen Biomarker wiesen 23,6 % einen positiven hs Troponin T-Wert > 14 ng/l und 63,6 % einen erhöhten NT-proBNP-Wert ≥ 125 ng/l auf. Ein signifikanter Unterschied dieser Parameter zeigte sich bezüglich der Aufteilung nach SumS nur bei der Variable hs Troponin T-Wert > 14 ng/l ($p = 0,001$), nicht aber bei der Variable NT-proBNP-Wert ≥ 125 ng/l ($p = 0,082$). Demgegenüber waren die metrischen Variablen dieser Laborparameter im Gruppenvergleich jeweils beide signifikant (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Laborwerte

Variablen	Studienpopulation (n = 283)	EORTC QLQ-C30 Summary Score < Median (n = 141)	EORTC QLQ-C30 Summary Score \geq Median (n = 142)	p- Wert
Laborwerte				
Natrium (mmol/l)	140 \pm 3 (123 – 150)	139 \pm 4 (123 – 150)	140 \pm 3 (129 – 146)	0,031
Kalium (mmol/l)	4,0 \pm 0,5 (2,8 – 5,1) (n = 281)	3,9 \pm 0,5 (2,8 – 5,1) (n = 140)	4,0 \pm 0,4 (2,9 – 4,9) (n = 141)	0,003
Eisen (µmol/l)	12,1 (8,1 – 18,3)	11,4 (7,8 – 16,5)	13,4 (8,5 – 19,2)	0,125
Transferrin- sättigung (%)	22 (15 – 35)	22 (14 – 35)	22 (16 – 35)	0,707
Transferrin (g/l)	2,13 (1,82 – 2,51)	2,06 (1,66-2,45)	2,19 (1,97 – 2,55)	0,007
Ferritin (µg/l)	215,00 (99,40 – 431,50) (n = 281)	291,80 (108,00 – 523,15)	191,90 (87,58 – 375,75) (n = 140)	0,020
Eisenmangel	117 (41,3 %)	61 (43,3 %)	56 (39,4 %)	0,547
Kreatinin (mg/dl)	0,84 \pm 0,25 (0,42 – 2,31)	0,84 \pm 0,28 (0,42 – 2,31)	0,84 \pm 0,22 (0,45 – 2,02)	0,944
Albumin (g/l)	37,1 \pm 5,0 (21,6 – 51,4)	36,1 \pm 5,1 (21,6 – 51,4)	38,1 \pm 4,8 (26,2 – 48,1)	0,001
Hypalbuminämie	64 (22,6 %)	36 (25,5 %)	28 (19,7 %)	0,258
hs Troponin T (ng/l)	8,2 (5,0 – 14,0) (n = 280)	10,0 (6,0 – 17,5) (n = 138)	8,0 (4,0 – 12,0)	0,008
hs Troponin T > 14 ng/l	66 (23,6 %) (n = 280)	45 (32,6 %) (n = 138)	21 (14,8 %)	0,001
NT-proBNP (ng/l)	189 (84 – 465) (n = 280)	231 (102 – 548) (n = 138)	156 (75 – 321)	0,002
NT-proBNP ≥ 125 ng/l	178 (63,6 %) (n = 280)	95 (68,8 %) (n = 138)	83 (58,5 %)	0,082
CRP (mg/l)	6,7 (2,0 – 18,7) (n = 282)	9,2 (2,4 – 23,7) (n = 140)	5,5 (1,7 – 11,6)	0,011
Hämoglobin (g/dl)	11,7 \pm 2,1 (6,6 – 16,2)	11,2 \pm 2,1 (6,6 – 15,6)	12,2 \pm 2,0 (7,4 – 16,2)	< 0,001
Anämie	181 (64,0 %)	101 (71,6 %)	80 (56,3 %)	0,009

Variablen	Studienpopulation (n = 283)	EORTC QLQ-C30 Summary Score < Median (n = 141)	EORTC QLQ-C30 Summary Score ≥ Median (n = 142)	p- Wert
Hämatokrit (%)	35 ± 6 (19 – 49)	33 ± 6 (19 – 49)	36 ± 6 (22 – 48)	< 0,001
Erythrozyten (/pl)	3,9 ± 0,7 (2,1 – 5,5)	3,8 ± 0,7 (2,1 – 5,4)	4,1 ± 0,7 (2,4 – 5,5)	0,001
Leukozyten (x 10 ³ /μl)	6,1 (4,6 – 8,6)	6,1 (4,5 – 8,3)	6,2 (4,6 – 8,6)	0,556
Thrombozyten (x 10 ³ /μl)	237 (172 – 312)	242,00 (166 – 315)	236 (183 – 305)	0,999

Laborwerte der Studienpopulation und Gruppenvergleich der Laborwerte nach dem Median des QLQ-C30 Summary Scores. Hochsensitives Troponin T = hs Troponin T, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid = NT-proBNP, C-reaktives Protein = CRP.

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum – Maximum), Median (25. Perzentile – 75. Perzentile) oder Anzahl (Prozentzahl in %). Dick gedruckte Werte entsprechen signifikanten p-Werten (definiert als $p \leq 0,05$). Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

Tabelle 13: Ergebnisse der apparativen Diagnostik

Variablen	Studienpopulation (n = 283)	EORTC QLQ-C30 Summary Score < Median (n = 141)	EORTC QLQ-C30 Summary Score ≥ Median (n = 142)	p- Wert
Apparative Diagnostik				
Herzfrequenz (min ⁻¹)	75 ± 14 (45 – 115) (n = 279)	78 ± 15 (45 – 115) (n = 137)	72 ± 12 (45 – 110)	< 0,001
Herzfrequenz ≥ 75 min ⁻¹	133 (47,7 %) (n = 279)	76 (55,5 %) (n = 137)	57 (40,1 %)	0,012
LVEF ≥ 55 %	264 (96,0 %) (n = 275)	132 (97,1 %) (n = 136)	132 (95,0 %) (n = 139)	0,541
LVEF < 55 % (%)	48,7 ± 4,7 (38 – 54) (n = 11)	51,0 ± 2,0 (50 – 54) (n = 4)	47,36 ± 5,41 (38 – 52) (n = 7)	0,235
HGS (kg)	28,9 (22,5 – 37,3) (n = 262)	26,5 (20,6 – 34,7) (n = 129)	32,2 (24,2 – 39,9) (n = 133)	< 0,001
Sarkopenie	40 (15,3 %) (n = 262)	21 (16,3 %) (n = 129)	19 (14,3 %) (n = 133)	0,732
Sarkopenie (mod.)	71 (27,1 %) (n = 262)	42 (32,6 %) (n = 129)	29 (21,8 %) (n = 133)	0,053

Ergebnisse der apparativen Diagnostik der Studienpopulation und Gruppenvergleich der Ergebnisse nach dem Median des QLQ-C30 Summary Scores. Linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion = LVEF, Hand Grip Strength = HGS, modifiziert = mod..

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum – Maximum), Median (25. Perzentile – 75. Perzentile) oder Anzahl (Prozentzahl in %). Dick gedruckte Werte entsprechen signifikanten p-Werten (definiert als $p \leq 0,05$). Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

Mithilfe der apparativen Diagnostik (siehe 2.2.4 und Tabelle 13) konnte im Ruhe-EKG eine Herzfrequenz von 75 min⁻¹ erhoben werden, wobei bei Patienten mit niedriger HRQoL die Herzfrequenz mit 78 min⁻¹ signifikant über der Herzfrequenz von Patienten mit höherer HRQoL lag (72 min⁻¹; $p < 0,001$) (siehe Abbildung 8).

In der Echokardiographie zeigten analog den Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 1) 96,0 % der Studienpopulation eine LVEF ≥ 55 % (siehe Tabelle 13). Bei der Messung der HGS lag der Durchschnittswert bei 28,9 kg. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit niedriger und hoher HRQoL ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 9). Bezüglich der Prävalenz von Sarkopenie, definiert nach der HGS (siehe 2.2.4), gab es zwischen den Gruppen keinen Unterschied ($p > 0,05$), allerdings war der Unterschied bei der modifizierten

Sarkopenie grenzwertig nicht signifikant und auch die Prävalenz war hier im Vergleich zur Sarkopenie-Definition nach der EWGSOP deutlich höher (siehe Tabelle 6).

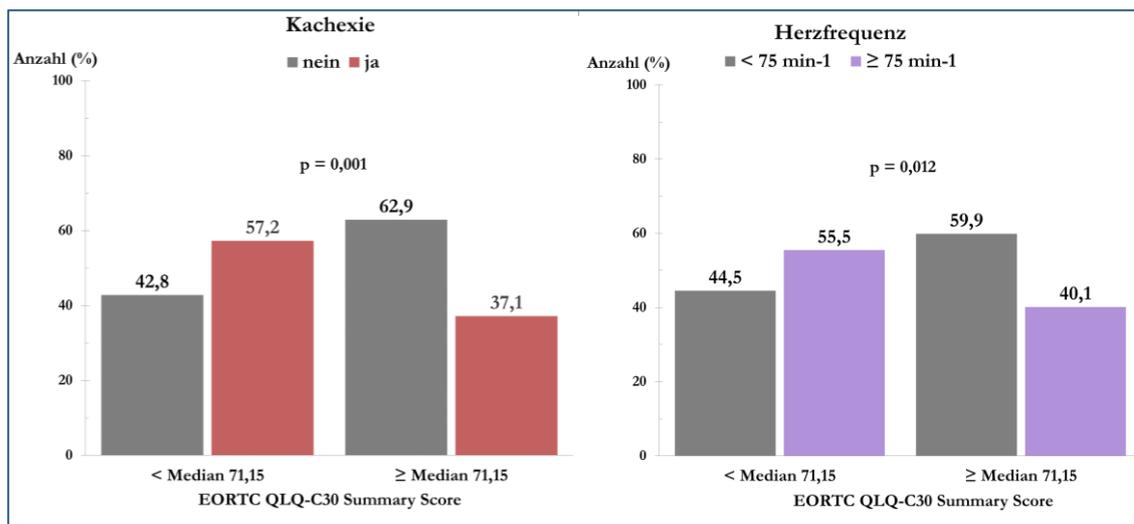


Abbildung 8: Kachexie und Herzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$. Vergleich der anhand des Medians vom QLQ-C30 Summary Scores zweigeteilten Studienpopulation in einem Balkendiagramm mit Werten aus der Tabelle 11 und Tabelle 13. Signifikanzniveau definiert als $p \leq 0,05$. Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

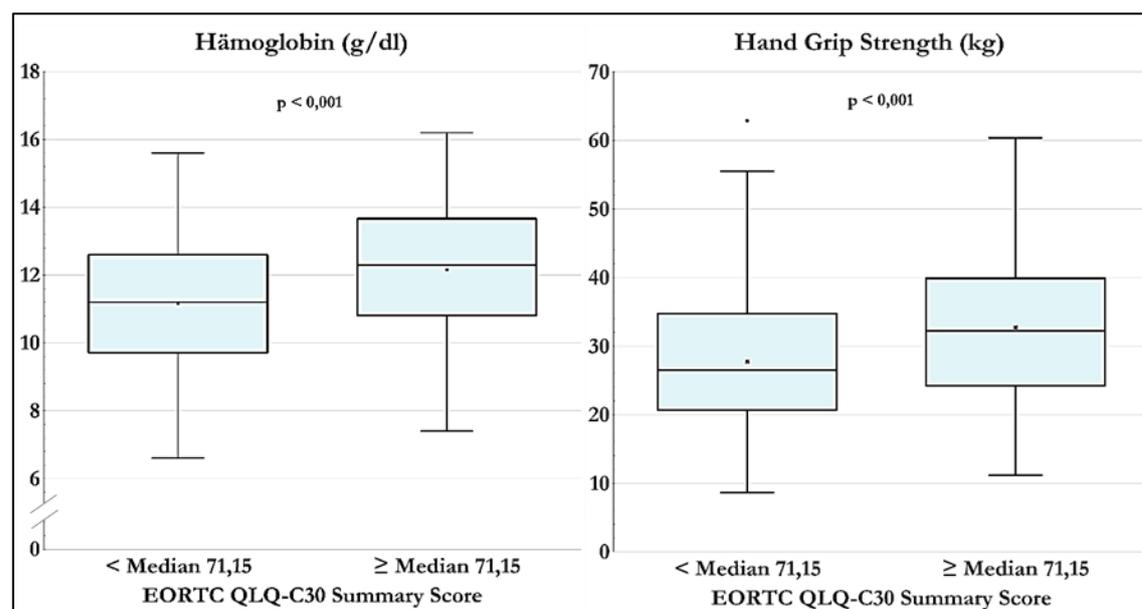


Abbildung 9: Hämoglobin und Hand Grip Strength. Vergleich der anhand des Medians vom QLQ-C30 Summary Scores zweigeteilten Studienpopulation in einem Box-Plot mit Werten aus der Tabelle 12 und Tabelle 13. Signifikanzniveau definiert als $p \leq 0,05$. Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

3.1.4 Relevante Vergleiche nach Geschlecht und Tumorart

Tabelle 14: Gruppenvergleiche nach Geschlecht und Tumorart

Variablen	Frauen (n = 135)	Männer (n = 148)	p- Wert	Solide Tumoren (n = 172)	Hämato- logische Tumoren (n = 111)	p- Wert
KPS (0 – 100)	80 (70 – 90)	90 (80 – 100)	0,002	90 (80 – 95)	90 (70 – 90)	0,261
KPS ≥ 90 (%)	64 (47,4 %)	95 (64,2 %)	0,006	103 (59,9%)	56 (50,5 %)	0,118
Kachexie (%)	62 (47,3%)	69 (46,9%)	0,948	91 (53,2 %) (n = 171)	40 (37,4 %) (n = 107)	0,013
Laborwerte						
hs Troponin T (ng/l)	8 (4,75-14) (n=134)	9 (5,68 - 14) (n=146)	0,132	7,7 (4,5 – 12,6) (n = 169)	11,0 (6,0 – 19,0)	0,002
hs Troponin T > 14 ng/l (%)	32 (23,9%)	34 (23,3%)	0,907	31 (18,3 %) (n = 169)	35 (31,5 %)	0,014
NT- proBNP (ng/l)	197 (84 – 547,5) (n=134)	176,15 (77,6 – 367,5) (n=146)	0,099	166 (80 – 343) (n = 169)	236 (120 – 613)	0,004
NT- proBNP ≥ 125 ng/l (%)	90 (67,2%)	88 (60,3%)	0,231	96 (56,8 %) (n = 169)	82 (73,9 %)	0,005
Hämo- globin (g/dl)	11,3 ± 1,9 (6,8 – 15,6)	12,0 ± 2,2 (6,6 – 16,2)	0,001	11,84 ± 1,89 (6,80 – 16,20)	11,38 ± 2,36 (6,60 – 16,1)	0,086
Anämie (%)	86 (63,7 %)	95 (64,2 %)	1,000	114 (66,3%)	81 (73%)	0,235
Apparative Diagnostik						
Herz- frequenz (min ⁻¹)	77 ± 14 (45 – 115) (n = 132)	73 ± 14 (45 – 110) (n = 147)	0,014	74,68 ± 14,63 (45 – 115) (n = 168)	75,08 ± 12,18 (53 – 104) (n = 111)	0,806
HGS (kg)	23,3 (18,3 – 26,6) (n = 122)	36,3 (30,1 – 42,8) (n = 140)	< 0,001	28,16 (22,21 – 36,36) (n = 160)	30,36 (22,88 – 39,81) (n = 102)	0,300
EORTC QLQ-C30						
QLQ-C30 SumS (0 – 100)	65,24 ± 19,11 (10,85 – 98,33)	70,99 ± 19,60 (20,94 – 100,00)	0,013	68,16 ± 19,42 (18,85 – 100,00)	68,39 ± 19,83 (10,85 – 100,00)	0,922
SumS ≥ Median	57 (42,2 %)	85 (57,4 %)	0,012	91 (52,9 %)	51 (45,9 %)	0,274

Selektierte relevante Gruppenvergleiche der Studienpopulation nach Geschlecht und Tumorart. Karnofsky Performance Scale = KPS, hochsensitives Troponin T = hs Troponin T, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid = NT-proBNP, Hand Grip Strength = HGS, Summary Score = SumS.

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum – Maximum), Median (25. Perzentile – 75. Perzentile) oder Anzahl (Prozentzahl in %). Dick gedruckte Werte entsprechen signifikanten p-Werten (definiert als $p \leq 0,05$).

Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

Anhand der in Tabelle 14 dargestellten Gruppenvergleiche ist zu erkennen, dass Frauen sowohl beim KPS als auch beim SumS schlechtere Ergebnisse erzielten. Auch hatten sie im Vergleich zu den Männern eine höhere Herzfrequenz in Ruhe. Die Werte bei Hämoglobin und HGS waren analog zu den Referenzwerten der jeweiligen Variable (siehe 2.2.3 und 2.2.4) signifikant erniedrigt gegenüber den Männern. Es gab allerdings keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich der Prävalenz einer Anämie ($p = 1,000$). Weder die Frauen noch die Männer lagen bei den jeweiligen Durchschnittswerten der HGS unter dem Grenzwert, ab dem eine Sarkopenie nach der EWGSOP wahrscheinlich wäre. Im Gegensatz dazu unterschritten jedoch beide Geschlechter die deutschen Durchschnittswerte für die Altersgruppe von 60 bis 64 Jahren und befanden sich sogar unterhalb der Standardabweichung vom Mittelwert der HGS-Werte von der repräsentativen Allgemeinbevölkerung (Frauen: $HGS = 29,0 \pm 5,3$ kg; Männer: $HGS = 46,3 \pm 8,4$ kg) (siehe 2.2.4).

Im Vergleich zwischen soliden und hämatologischen Tumoren war auffällig, dass mit 53,2 % signifikant häufiger Patienten mit soliden Tumoren eine Kachexie hatten ($p = 0,013$). Bei den kardialen Biomarkern (hs Troponin T; NT-proBNP) waren die Werte bei den soliden Tumoren signifikant niedriger als bei den hämatologischen Tumoren ($p = 0,002$; $p = 0,004$). Ein Unterschied des SumS zwischen soliden und hämatologischen Tumoren bestand nicht ($p = 0,922$).

3.2 Korrelation und einfache lineare Regression bezüglich der HRQoL

In einer einfachen linearen Regression zeigte sich u. a. ein signifikanter positiver linearer Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable SumS und den unabhängigen Variablen Gewichtsveränderung ($p = 0,003$), Hb ($p < 0,001$) und HGS ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 15 und Abbildung 10). Mit einem Anstieg des Hbs um 1 g/dl stieg der SumS um 2,101 Punkte an (Regressionskoeffizient $\beta = 2,101$). 7,7 % der Varianz vom SumS konnten durch die HGS erklärt werden (Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,077$). Die logarithmierten (log.) kardialen Biomarker hs Troponin T und NT-proBNP sowie das log. CRP und die Herzfrequenz (siehe Abbildung 10) erwiesen mit einer Signifikanz im linearen Regressionsmodell einen negativen linearen Zusammenhang zur abhängigen Variable SumS.

Tabelle 15: Korrelation und einfache lineare Regression.

Unabhängige Variablen	Einfache lineare Regression (univariable)					
	Abhängige Variable: EORTC QLQ-C30 Summary Score (SumS)					
	Korrelationskoeffizient r	Regressionskoeffizient β	95 % Konfidenzintervall		R ²	p-Wert
Alter (Jahre)	0,012	0,018	-0,158	0,194	0,000	0,841
KPS (0-100) (%)	0,459	0,574	0,444	0,705	0,211	< 0,001
Gewicht (kg)	0,152	0,169	0,040	0,298	0,023	0,010
Gewichtsveränderung (%)	0,177	0,340	0,116	0,565	0,031	0,003
BMI (kg/m ²)	0,083	0,337	-0,136	0,810	0,007	0,162
Blutdruck sys. (mmHg)	0,076	0,076	-0,041	0,192	0,006	0,200
Blutdruck dia. (mmHg)	-0,081	-0,138	-0,337	0,061	0,007	0,172
Pack Years (Jahren)	-0,019	-0,017	-0,129	0,094	0,000	0,759
Dauermedikation						
Anzahl Medikamentenklassen	-0,171	-1,728	-2,901	-0,556	0,029	0,004
Laborwerte						
Natrium (mmol/l)	0,184	1,044	0,387	1,700	0,034	0,002
Kalium (mmol/l)	0,179	7,743	2,716	12,770	0,032	0,003
Eisen (μ mol/l)	0,074	0,143	-0,084	0,369	0,005	0,217
Transferrinsättigung (%)	-0,024	-0,023	-0,136	0,090	0,001	0,686
Transferrin (g/l)	0,115	2,271	-0,034	4,577	0,013	0,053
Ferritin (μ g/l)	-0,168	-0,005	-0,009	-0,002	0,028	0,005
Kreatinin (mg/dl)	-0,023	-1,767	-10,907	7,373	0,001	0,704
Albumin (g/l)	0,290	1,127	0,691	1,563	0,084	< 0,001
hs Troponin T (log.) (ng/l)	-0,219	-11,888	-18,149	-5,626	0,048	< 0,001
NT-proBNP (log.) (ng/l)	-0,241	-9,223	-13,612	-4,834	0,058	< 0,001
CRP (log.) (mg/l)	-0,205	-5,888	-9,204	-2,573	0,042	0,001
Hämoglobin (g/dl)	0,225	2,101	1,033	3,170	0,051	< 0,001
Hämatokrit (%)	0,220	0,731	0,350	1,113	0,048	< 0,001
Erythrozyten (/pl)	0,193	5,239	2,105	8,373	0,037	0,001
Leukozyten ($\times 10^3/\mu$ l)	0,007	0,021	-0,347	0,390	0,000	0,909
Thrombozyten ($\times 10^3/\mu$ l)	-0,039	-0,006	-0,025	0,013	0,002	0,515
Apparative Diagnostik						
Herzfrequenz (min ⁻¹)	-0,196	-0,281	-0,448	-0,115	0,038	0,001
HGS (kg)	0,277	0,488	0,282	0,695	0,077	< 0,001

Korrelation und einfache lineare Regression mit dem QLQ-C30 Summary Score als abhängige Variable. R² = Bestimmtheitsmaß, Karnofsky Performance Scale = KPS, Body Mass Index = BMI, Blutdruck systolisch = Blutdruck sys., Blutdruck diastolisch = Blutdruck dia., hochsensitives Troponin T = hs Troponin T, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid = NT-proBNP, C-reaktives Protein = CRP, Hand Grip Strength = HGS, logarithmiert = log.

Dick gedruckte Werte entsprechen signifikanten p-Werten (definiert als $p \leq 0,05$).

Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

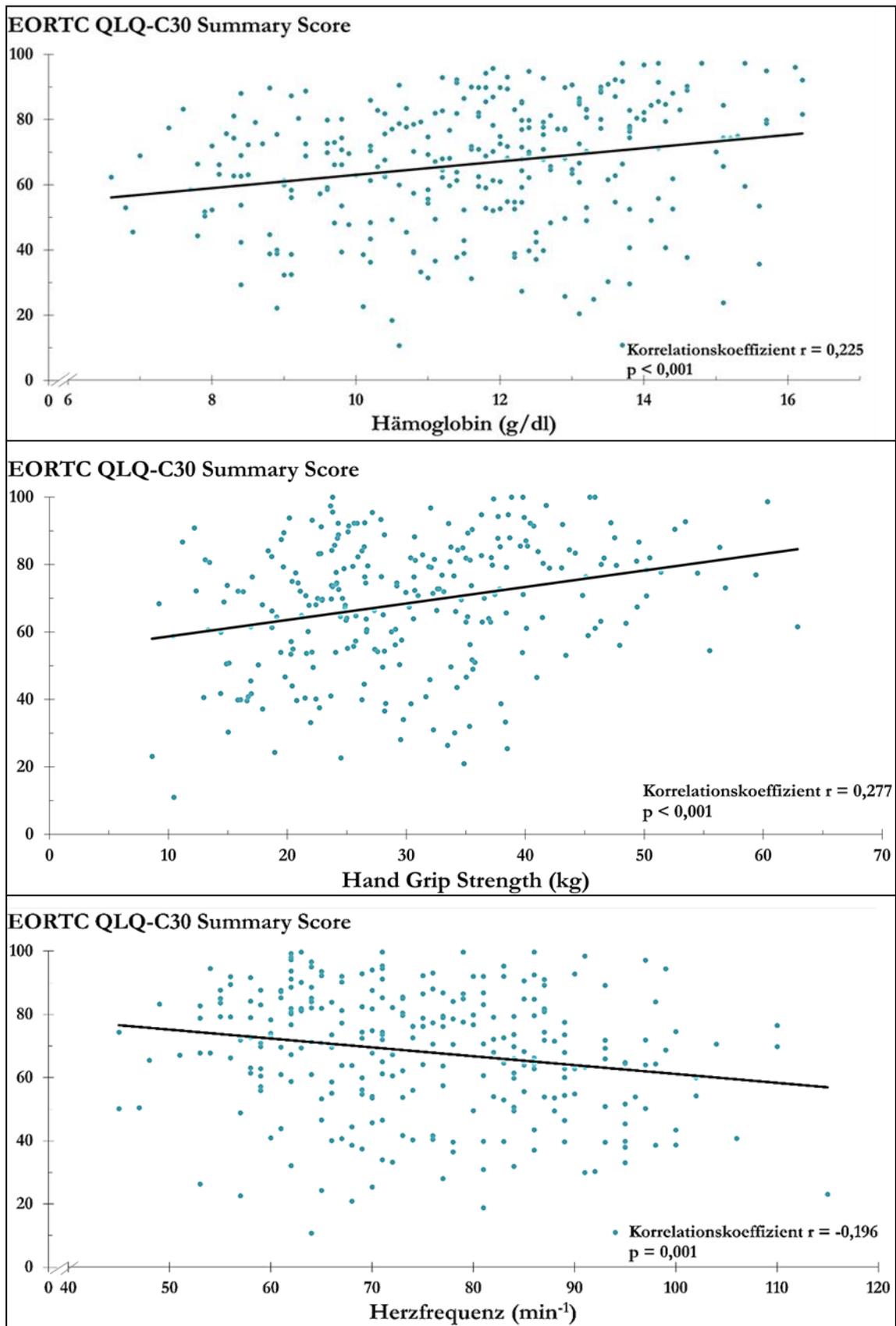


Abbildung 10: Hämoglobin, Hand Grip Strength und Herzfrequenz. Darstellung der Korrelation von Hämoglobin, Hand Grip Strength und Herzfrequenz jeweils in Bezug auf die abhängige Variable EORTC

QLQ C-30 Summary Score (siehe Tabelle 15) im Streudiagrammen. Signifikanzniveau definiert als $p \leq 0,05$. Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

3.3 Einfache und multiple logistische Regression bezüglich einer niedrigen HRQoL

In einer einfachen logistischen Regression mit der nach dem Median eingeteilten Zielvariable SumS zeigte sich, dass u. a. die erklärenden Variablen Geschlecht (Frauen), Kachexie, Raucher bei Studieneinschluss, Opioid- und Antidepressivaeinnahme, kardiale Biomarker hs Troponin T und NT-proBNP sowie Hb und Herzfrequenz je mit einer signifikanten Wahrscheinlichkeit eine Gruppenzugehörigkeit zur Gruppe mit niedriger HRQoL vorhersagen konnten (siehe Tabelle 16 und Tabelle 17). Patienten mit einem KPS < 90 % hatten rund fünfmal wahrscheinlicher eine niedrigere HRQoL (SumS $<$ Median) als Patienten mit einem KPS ≥ 90 % (Odds Ratio (OR) = 4,889; $p < 0,001$) und auch die Raucher bei Studieneinschluss waren circa zweimal wahrscheinlicher in der Gruppe mit niedrigerer HRQoL als die Nichtraucher (OR = 2,075; $p = 0,011$). Mit jedem Anstieg des Hbs um 1 g/dl sank das Risiko eine niedrige HRQoL zu haben um 21,4 % (OR = 0,786; $p < 0,001$). Keinen Einfluss auf die Gruppenzugehörigkeit der Zielvariable bzw. die HRQoL hatten erklärende Variablen in Bezug auf die Tumorerkrankung, wie z. B. die Tumorart (solide oder hämatologische Tumoren), Metastasen/ extranodale Manifestation oder Therapienaivität, sowie der Überlebensstatus der Patienten und Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus (alle $p > 0,05$). Zwischen den Definitionen der Sarkopenie zeigte sich ein Unterschied bezüglich der Signifikanz, wobei die modifizierte Sarkopenie knapp nicht signifikant für eine schlechtere HRQoL war (siehe Tabelle 17).

Tabelle 16: Einfache logistische Regression – Basischarakteristika

Erklärende Variablen	Einfache logistische Regression (univariable)			
	Zielvariable: EORTC QLQ-C30 Summary Score (SumS) $<$ Median (%)			
	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
Alter (Jahre)	0,995	0,977	1,013	0,575
Frauenanteil (%)	1,846	1,152	2,960	0,011
Verstorben (%)	1,012	0,627	1,632	0,962
Tumorart – Solide Tumoren (%)	0,757	0,469	1,221	0,253
Metastasen/ extranodale Manifestation (%)	0,824	0,491	1,382	0,462
Therapienaivität (%)	0,728	0,399	1,328	0,300
KPS (0 – 100) (%)	0,942	0,923	0,962	$< 0,001$
KPS < 90 (%)	4,889	2,939	8,133	$< 0,001$
Gewicht (kg)	0,980	0,967	0,994	0,005
Gewichtsveränderung (%)	0,975	0,952	0,999	0,040
Kachexie (%)	2,266	1,401	3,665	0,001
BMI (kg/m ²)	0,953	0,907	1,001	0,057
Blutdruck sys. (mmHg)	0,996	0,984	1,008	0,505
Blutdruck dia. (mmHg)	1,012	0,991	1,033	0,265

Erklärende Variablen	Einfache logistische Regression (univariable)			
	Zielvariable: EORTC QLQ-C30 Summary Score (SumS) < Median (%)			
	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall	p-Wert	
<u>Komorbiditäten, Symptome</u>				
Art. Hypertonie (%)	0,955	0,596	1,531	0,850
Diabetes mellitus (%)	0,850	0,379	1,910	0,695
Niereninsuffizienz (%)	2,318	0,784	6,855	0,128
COPD ≤ GOLD Std. 2 (%)	2,420	0,613	9,555	0,207
Asthma bronchiale (%)	0,714	0,221	2,306	0,574
Periphere Ödeme (%)	1,111	0,521	2,371	0,785
Nykturie (%)	1,043	0,584	1,864	0,887
Nachtschweiß (%)	2,614	1,457	4,689	0,001
Jemals Raucher (%)	0,921	0,573	1,480	0,733
Raucher bei Einschluss (%)	2,075	1,183	3,638	0,011
Pack Years (Jahren)	0,997	0,985	1,008	0,549
NYHA Std. ≥ 2 (%)	3,062	1,505	6,227	0,002
<u>Dauermedikation</u>				
ASS (%)	1,016	0,440	2,344	0,971
ACE-Hemmer/ ARB (%)	0,734	0,432	1,249	0,255
β-Blocker (%)	0,859	0,485	1,522	0,603
Calciumblocker (%)	1,571	0,850	2,905	0,149
Diuretika (%)	1,067	0,582	1,958	0,833
Antikoagulanzen (%)	1,054	0,649	1,712	0,831
Lipidsenker (%)	1,280	0,592	2,772	0,530
Antidiabetika (%)	1,278	0,336	4,861	0,719
Insulin (%)	1,545	0,426	5,597	0,508
PPI (%)	1,979	1,223	3,201	0,005
Opioide (%)	2,023	1,025	3,994	0,042
Antidepressiva (%)	3,990	1,659	9,598	0,002
L-Thyroxin (%)	1,199	0,626	2,299	0,584
Steroide (%)	0,818	0,481	1,392	0,459
Anzahl Medikamentenklassen	1,123	0,993	1,270	0,064
≥ 5 Medikamentenklassen (%)	2,091	1,097	3,985	0,025

Einfache logistische Regression mit dem EORTC QLQ-C30 Summary Score als Zielvariable und den Werten der Basischarakteristika als erklärende Variablen. Chemo- und Radiotherapieaktivität = Therapieaktivität, Karnofsky Performance Scale = KPS, Body Mass Index = BMI, Blutdruck systolisch = Blutdruck sys., Blutdruck diastolisch = Blutdruck dia., arterielle Hypertonie = art. Hypertonie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung = COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease = GOLD, New York Heart Association Klassifikation = NYHA, Stadium = Std., Acetylsalicylsäure = ASS, Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer = ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker = ARB, Betarezeptorenblocker = β-Blocker, Calciumkanalblocker = Calciumblocker, Protonenpumpenhemmer = PPI, Levothyroxin = L-Thyroxin.

Dick gedruckte Werte entsprechen signifikanten p-Werten (definiert als $p \leq 0,05$).

Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

Tabelle 17: Einfache logistische Regression – Laborwerte und apparative Diagnostik

Erklärende Variablen	Einfache logistische Regression (univariable)			
	Zielvariable: EORTC QLQ-C30 Summary Score (SumS) < Median (%)			
	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall	p-Wert	
Laborwerte				
Natrium (mmol/l)	0,926	0,862	0,994	0,034
Kalium (mmol/l)	0,451	0,262	0,774	0,004
Eisen (µmol/l)	0,991	0,968	1,014	0,445
Transferrinsättigung (%)	1,003	0,992	1,015	0,589
Transferrin (g/l)	0,931	0,721	1,202	0,584
Ferritin (µg/l)	1,000	1,000	1,001	0,096
Eisenmangel (%)	1,171	0,729	1,880	0,514
Kreatinin (mg/dl)	0,967	0,382	2,451	0,944
Albumin (g/l)	0,922	0,878	0,969	0,001
Hypalbuminämie (%)	1,396	0,797	2,445	0,243
hs Troponin T (ng/l) (log.)	2,323	1,188	4,543	0,014
hs Troponin T >14 ng/l (%)	2,788	1,554	5,001	0,001
NT-proBNP (ng/l) (log.)	2,030	1,258	3,275	0,004
NT-proBNP ≥ 125 ng/l (%)	1,570	0,961	2,566	0,072
CRP (mg/l) (log.)	1,518	1,067	2,161	0,020
Hämoglobin (g/dl)	0,786	0,697	0,886	< 0,001
Anämie (%)	1,957	1,194	3,207	0,008
Hämatokrit (%)	0,919	0,880	0,959	< 0,001
Erythrozyten (/pl)	0,556	0,394	0,784	0,001
Leukozyten (x 10 ³ /µl)	0,990	0,953	1,028	0,608
Thrombozyten (x 10 ³ /µl)	1,000	0,998	1,002	0,816
Apparative Diagnostik				
Herzfrequenz min ⁻¹	1,033	1,014	1,051	0,001
Herzfrequenz ≥ 75 min ⁻¹ (%)	1,858	1,155	2,989	0,011
HGS (kg)	0,955	0,932	0,979	< 0,001
Sarkopenie (%)	1,167	0,595	2,289	0,654
Sarkopenie (mod.) (%)	1,731	0,997	3,008	0,051

Einfache logistische Regression mit dem EORTC QLQ-C30 Summary Score als Zielvariable und den Laborwerten und Werten der apparativen Diagnostik als erklärende Variable. Hochsensitives Troponin T = hs Troponin T, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid = NT-proBNP, C-reaktives Protein = CRP, Hand Grip Strength = HGS, modifiziert = mod., logarithmiert = log.

Dick gedruckte Werte entsprechen signifikanten p-Werten (definiert als $p \leq 0,05$).

Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

In einem adjustierten Modell der multiplen logistischen Regression (siehe Tabelle 18) konnte gezeigt werden, dass neben dem Alter auch das Vorliegen einer Kachexie, die HGS sowie eine Herzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$ signifikante Prädiktoren für eine schlechtere HRQoL waren. Der Hb-Wert war grenzwertig kein signifikanter Prädiktor in diesem Modell, zeigte aber eine Tendenz hin zu einer Bedeutung für schlechtere HRQoL. In der Adjustierung berücksichtigt wurden neben dem Geschlecht (Frauen) auch die Tumorart (solide Tumoren) sowie der Status einer Therapienaivität.

Patienten mit einer Kachexie gehörten im Vergleich zu nicht-kachektischen Patienten über zweifach wahrscheinlicher zu der Gruppe mit niedrigerer HRQoL (OR = 2,036; $p = 0,014$); es war im Vergleich zu Patienten mit einer Herzfrequenz $< 75 \text{ min}^{-1}$ rund zweimal wahrscheinlicher als Patient mit einer Herzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$ einen SumS $< \text{Median}$ zu haben (OR = 1,888; $p = 0,021$).

Mit Anstieg der HGS um 1 kg sank das Risiko auf eine niedrigere HRQoL adjustiert um 5,2 % (OR = 0,948; $p = 0,006$).

Tabelle 18: Multiple logistische Regression

Erklärende Variablen	Multiple logistische Regression (multivariable)			
	Zielvariable: EORTC QLQ-C30 Summary Score $< \text{Median}$ (%)			
	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
Alter (Anstieg 1 Jahr)	0,973	0,950	0,996	0,023
Kachexie (%) (vorliegend)	2,036	1,151	3,601	0,014
HGS (kg) (Anstieg 1 kg)	0,948	0,912	0,985	0,006
Hämoglobin (g/dl) (Anstieg 1 g/dl)	0,872	0,758	1,002	0,053
Herzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$ (%) (vorliegend)	1,888	1,099	3,242	0,021

Multiple logistische Regression mit dem EORTC QLQ-C30 Summary Score als Zielvariable, adjustiert für Alter, Geschlecht (Frauen), Tumorart (solide Tumoren), Therapienaivität, Kachexie, HGS, Hämoglobin, Herzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$; Hand Grip Strength = HGS.

Dick gedruckte Werte entsprechen signifikanten p-Werten (definiert als $p \leq 0,05$).

Die Daten stammen aus einer Querschnittsanalyse.

4 Diskussion

Aus der Analyse der Studienergebnisse ergeben sich im Wesentlichen zwei wichtige Aussagen: Zum einen war die HRQoL der onkologischen Studienpatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich eingeschränkt, wobei kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Geschlechtern oder in der Differenzierung zwischen hämatologischen und soliden Tumoren vorlag. Die verschiedenen Funktionsfähigkeiten sowie die Symptomlast der in dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 genannten Symptome variierten in ihrem Einfluss auf die HRQoL. Zum anderen konnten als wichtige (kardiovaskuläre) Einflussfaktoren auf die HRQoL der onkologischen Patienten die folgenden Prädiktoren ermittelt werden: das Alter, die Kachexie, die Hand Grip Strength, die Herzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$ sowie tendenziell auch das Hämoglobin.

4.1 Einschränkung der HRQoL

4.1.1 Gesamt-HRQoL

Unsere Studienpopulation zeigte im Vergleich zu der deutschen Normalbevölkerung eine klinisch relevant schlechtere HRQoL im SumS (siehe 3.1.1 und Tabelle 9). Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern lag dabei zwar in signifikanter Ausprägung vor, aber dieser erreichte – ähnlich wie in der deutschen Normalbevölkerung nach Nolte et al. (2020) – keine klinische Relevanz (siehe 3.1.4 und Tabelle 14). Hinz et al. (2018) konnten in einer deutschen Studie mit ambulanten und stationären onkologischen Patienten sowie onkologischen Rehabilitationspatienten eine ebenfalls signifikant, aber klinisch nicht relevant schlechtere HRQoL bei Frauen feststellen.

Eine klinisch relevant schlechtere HRQoL der Studienpopulation in Relation zur Allgemeinbevölkerung lag gleichermaßen im Vergleich zu anderen Studien mit deutschen oder europäischen Normalbevölkerungen vor (siehe Tabelle 19).

Auch in der vergleichbaren Studie mit deutschen Tumorpatienten von Hinz et al. (2018) zeigte sich eine klinisch relevant schlechtere HRQoL im Vergleich zu den Referenznormen von Nolte et al. (2020) (siehe Tabelle A.2 im Anhang). Des Weiteren wies eine Gegenüberstellung mit der Studie von Daly et al. (2020a), welche Patienten mit onkologischer Erkrankung ohne kurative Therapieoption aus Irland und Schottland einschloss, ebenfalls keinen klinisch relevanten Unterschied der HRQoL zu unserer Studienpopulation auf (siehe Tabelle A.2 im Anhang).

In vergleichender Betrachtung mit anderen onkologischen Populationen mit gemischten Tumorentitäten in Deutschland und Europa lag der SumS der Studienpopulation klinisch relevant unter den SumS-Werten dieser Studien (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: HRQoL-Vergleich mit anderen Studien

Normalbevölkerung nach	Charakterisierung	QLQ-C30 Summary Score	Δ SP - NB
Nolte et al. (2020)	Genutzte deutsche Referenzpopulation	81,9 ± 26,3	-13,65
Waldmann et al. (2013)	Deutsche Normalbevölkerung	82,21 ± 56,78	-13,96
Hinz et al. (2014)	Deutsche Normalbevölkerung	91,55 ± 58,02	-23,30
Nolte et al. (2019)	Europäische Normalbevölkerung	83,17 ± 55,72	-14,92
Onkolog. Vergleichspopulationen nach	Charakterisierung	QLQ-C30 Summary Score	Δ SP - VP
Quinten et al. (2015)	Stationäre Tumorpatienten (Schweden, Dänemark, Deutschland, Norwegen)	79,32 ± 55,77	11,07
Husson et al. (2020)	Niederländische Tumorpatienten allg.	83,65 ± 14,9	15,4
Hinz et al. (2018)	Deutsche Tumorpatienten allg.	70,4 ± 19,3	-2,15
Daly et al. (2020a)	Tumorpatienten ohne kurative Therapieoption (Irland und Schottland)	73,8 ± 18,1	-5,55
Arndt et al. (2006)	CRC 1 Jahr nach Diagnose	79,72	-11,47
Mierzynska et al. (2020)	Metastasiertes Mammakarzinom	78,75 ± 55,70	10,50
Inci et al. (2021)	Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom	73,73 ± 53,37	-5,48
Ha et al. (2020)	Lungenkarzinom mit kurativer Therapie	72,00 ± 20,30	-3,75
Engelhardt et al. (2020)	Multiples Myelom	67,67 ± 56,02	0,58

Vergleich der HRQoL verschiedener Studien einer Normalbevölkerung oder onkologischen Vergleichspopulation mit der Studienpopulation anhand des QLQ-C30 Summary Scores. Werteangabe in Mittelwert ± Standardabweichung; Δ = Differenz der Skalenwerte zwischen Studienpopulation (SP) und Referenzwerten der jeweiligen Normalbevölkerung (NB) oder onkologischen Vergleichspopulation (VP); QLQ-C30 Summary Score der Studienpopulation = 68,25 ± 19,55; klinisch relevante Differenzen nach Osoba et al. (1998) bei ≥ 10 Punkten; Δ > 10 < 20 = moderater Unterschied; Δ > 20 = sehr großer Unterschied. Onkolog. = onkologisch; allg. = allgemein; CRC = kolorektales Karzinom.

In der Alterskohorte von 50 bis 70 Jahren (n = 3476) bei Quinten et al. (2015), welche das Durchschnittsalter der Studienpopulation (61,16 Jahre) ungefähr in der Mitte einschloss, hatten 90 % der Patienten einen objektiv guten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 – 1), der Frauenanteil lag bei 35 % und diese Gruppe hatte in 54 % der Fälle Fernmetastasen. Analog der Gegenüberstellung von KPS und ECOG-PS (siehe Tabelle A.1 im Anhang) konnten die 56,2 % der Studienpopulation mit einem KPS ≥ 90 % (ECOG-PS 0) dem ECOG-PS 0 – 1 der Population von Quinten et al. (2015) nicht gleichgesetzt werden. Dies war wichtig, denn sowohl in dieser Vergleichspopulation als auch in der Studienpopulation war ein schlechterer WHO Performance Status bzw. KPS mit einer klinisch relevant schlechteren HRQoL assoziiert. Diese Beobachtung deckte sich mit anderen Studien, in denen der ECOG bzw. WHO Performance Status oder der KPS als Prädiktoren für die HRQoL erwiesen werden konnten (Daly et al. 2020a; Engelhardt et al. 2020). In der Studienpopulation erklärte der KPS knapp mehr als ein Fünftel der Varianz des SumS (siehe 3.2). Da der Median des KPS bei der Studienpopulation bei genau 90 % und die 25. Perzentile bei 80 % lag, war allerdings anzunehmen, dass ein Großteil der übrigen 43,8 % der Patienten ebenfalls im analogen WHO Performance Status Grad 1 anzusiedeln war. Auffällig war, dass bei Quinten et al. (2015) die Männer in der Gegenüberstellung zu den Frauen statistisch signifikant schlechtere Funktionsskalen und zum Teil auch Symptomskalen zeigten, diese Beobachtung bei der

Studienpopulation allerdings umgedreht war. Das Vorhandensein von Metastasen war in dieser Vergleichsgruppe im Gesamten niedriger, aber statistisch signifikant für eine schlechtere HRQoL; in der Studienpopulation hatten 77,7 % Metastasen, welche allerdings keinen Einfluss auf die HRQoL hatten (siehe Tabelle 11 und Tabelle 16, $p > 0,05$). Insgesamt waren diese zwei Gruppen onkologischer Patienten mit den gegebenen Charakteristika nicht durchweg als vergleichbar anzusehen. Grund dafür könnte auch die Herkunft der Patienten in der Vergleichsgruppe aus 34 europäischen Ländern (93 %), sowie den USA, Neuseeland, Kanada, Südafrika und Australien sein. Nolte et al. (2019) konnten bei einem ähnlichen Patientenkollektiv bezüglich der Herkunft bereits für die Allgemeinbevölkerung große Unterschiede bei den Staaten untereinander zeigen und empfahlen länderspezifische Vergleichspopulationen zu nutzen. Deutschland lag im Vergleich der verschiedenen Allgemeinbevölkerungen im Mittelfeld, wobei die dänische sowie österreichische Gruppe die besten und die polnische sowie britische Gruppe im europäischen Vergleich die schlechtesten Skalenwerte im EORTC QLQ-C30 erreichten, teils mit einem klinisch relevanten Unterschied von über zehn Prozentpunkten.

In Studien, in denen nur einzelne Tumorarten betrachtet wurden, zeigten sich je nach Diagnose nur zum Teil klinisch relevante Unterschiede zu der Studienpopulation (siehe Tabelle 19).

Viele verschiedene Faktoren können die HRQoL beeinflussen: Eine zunehmende Anzahl an Therapielinien, das Beenden von aktiver Tumortherapie mit Weiterführung von rein supportiver Therapie (Engelhardt et al. 2020), die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Ethnie (Belachew et al. 2020), die verschiedenen Einschränkungen in der Funktionsfähigkeit, wie z. B. das Vorhandensein von Disstress (emotionale Funktion), und die Höhe der Symptomlast von u. a. Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust und Schmerzen (siehe 1.4.1 und 1.4.2). Aber auch die finanzielle Situation (finanzielle Auswirkungen) (Lewandowska et al. 2020) und soziale Unterstützung (soziale Funktion) (Rodríguez et al. 2013) beeinflussen die HRQoL.

In einer Studie mit Multiplen Myelom-Patienten zeigte sich, dass sich die HRQoL (globaler Gesundheitsstatus/ QoL-Skala, Funktionsskalen und Symptomskalen) unabhängig von der Therapielinie in einem therapiefreien Intervall verbesserte, aber gleichzeitig mit zunehmender Anzahl an Therapielinien verschlechterte. Die größte HRQoL-Reduktion konnte für den Vergleich von Patienten in mindestens einer Viertlinientherapie mit Patienten ohne aktive Tumortherapie und ausschließlich supportiver Behandlung (Best Supportive Care, BSC) dargelegt werden (Engelhardt et al. 2020). Ein Großteil der Patienten der Studienpopulation hatte eine fortgeschrittene Tumorerkrankung (Ann-Arbor-Stadium III/IV = 61,8 %; UICC Stadium III/IV = 93,6 %) und zum letzten Follow-up waren bereits 38,9 % der Patienten verstorben; 18,7 % der Patienten waren therapienaiv (siehe 3.1.2 und Tabelle 11). Diese Charakterisierung zeigt, dass die Mehrheit der Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium war und impliziert, dass sich ein potenziell relativ

großer Anteil der Patienten in einer palliativen Situation befand. In Verbindung mit der Beobachtung von Engelhardt et al. (2020) würden diese Charakteristika der Studienpopulation bedeuten, dass die HRQoL durch mehrere Therapielinien und einer nach Studieneinschluss potenziell relativ zeitnahen Umstellung auf eine BSC reduziert war. Da sich die HRQoL in Zeiträumen ohne Therapie verbesserte, ist hier die Tumorthherapie selbst als Einflussfaktor zu benennen.

4.1.2 Funktionsskalen

Mit Blick auf die einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 bei der hier vorgestellten Studienpopulation fällt auf, dass nicht jede Funktion bzw. jedes Symptom ein klinisch relevantes Problem darstellte.

Bei den Funktionsskalen waren in der Studienpopulation mit Ausnahme der kognitiven Funktion alle Skalen klinisch relevant vermindert. Rollenfunktion sowie soziale Funktion hatten dabei einen sehr großen und physische sowie emotionale Funktion einen moderaten Unterschied zur Normalbevölkerung (siehe 3.1.1 und Tabelle 9).

Werden die Ergebnisse der Skala für die kognitive Funktion von der Studienpopulation mit ebendieser Skala anderer Studien mit onkologischen Patienten verglichen, zeigten sich für die Populationen der Studien von Hinz et al. (2018) und Daly et al. (2020a) kognitive Funktionsskalen von ebenfalls fehlender klinischer Relevanz ($\Delta < 10$; Skala $> TCI$) (siehe Tabelle A.2 im Anhang). Die Skalen der kognitiven Funktionsfähigkeit dieser Studien lagen in einem ähnlichem Wertebereich wie die Skala der Studienpopulation.

In der Studie zu den Referenzwerten der Normalbevölkerung nach Nolte et al. (2020) waren die Werte für kognitive Funktion in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren am höchsten. Die Autoren begründeten die hohen Skalenwerte bei älteren Patienten damit, dass in der Selbsteinschätzung dieser Altersgruppe häufig eine Dysbalance zwischen subjektiver und objektiver Gedächtnisfunktion vorliegt, sodass Ältere in der Folge Konzentration und Gedächtnis subjektiv besser einschätzen. Auch wird ein Großteil der älteren Patienten bereits nicht mehr täglich im Arbeitsalltag kognitiv gefordert, sodass auch weniger kognitiver Anspruch als Referenz für den Normalzustand vorliegt; dies ist vergleichbar mit den in der Regel während der Therapie nicht mehr arbeitenden onkologischen Patienten. Eine weitere Überlegung ist, dass Ältere ihre Leistungsfähigkeit in Relation zu Gleichaltrigen bewerten und so eine Vergleichsgruppe wählen könnten, die kognitiv bereits z. B. durch beginnende demenzielle Erkrankungen stärker beeinträchtigt ist (Arndt et al. 2017; Nolte et al. 2020). Das Durchschnittsalter der hier vorgestellten Studienpopulation lag mit 61,16 Jahren in dieser Alltagsgruppe von 60 – 69 Jahren, sodass das Alter der Patienten hier eine Erklärung für die subjektiv gute Konzentration und Erinnerung (kognitive Funktionsfähigkeit) liefern kann. Es ist auch möglich, dass Patienten mit einer kognitiven Beeinträchtigung von vornherein nicht in die Studie eingeschlossen wurden, da sie vielleicht nicht in der Lage waren die Anforderungen der Studie zu erfüllen (Selektionsbias). So gehörte bei der

Studienpopulation das Vorhandensein eines gesetzlichen Betreuers zu den Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 1) und auch bei Hinz et al. (2018) sowie Daly et al. (2020a) wurden Patienten mit schwerwiegender kognitiver Einschränkung nicht eingeschlossen.

Die Rollenfunktion, die sozialen, physischen und emotionalen Funktionen in der onkologischen Studienpopulation waren wie erwartet klinisch relevant eingeschränkt (siehe 1.4.1). Die Tumorerkrankung selbst, die chronischen Komorbiditäten und die Tumortherapie beeinflussten hier die HRQoL der Studienpopulation:

Dass die physische Funktion in der Studienpopulation und der Vergleichspopulation von Hinz et al. (2018) in Relation zur Allgemeinbevölkerung im Vergleich zur Rollenfunktion und sozialen Funktion ein geringeres Ausmaß klinisch bedeutsamer Einschränkung zeigte, könnte verschiedene Gründe haben (siehe Tabelle A.2 im Anhang):

Bei der Allgemeinbevölkerung von Nolte et al. (2020) war ein Alterstrend bezüglich einer Reduktion der physischen Funktion zu erkennen. Bei den onkologischen Patienten in der Studie von Quinten et al. (2015) gab es ebenfalls eine zunehmende Reduktion der physischen Funktion mit dem Alter. Die Studienpopulation hatte im Durchschnitt bereits das siebte Lebensjahrzehnt begonnen (Alter = 61,17 Jahre, siehe Tabelle 11) und folgte so unabhängig von der chronischen Tumorerkrankung eventuell schon diesem Alterstrend. Demgegenüber neigen Tumorkranken dazu, einen Abwärtsvergleich der eigenen Situation mit einer Gruppe zu ziehen, die weniger gut in dem jeweiligen Aspekt abschneidet (Taylor und Lobel 1989). Ältere Patienten vermögen einen körperlichen Abbau besser zu akzeptieren, wohingegen jüngere Patienten jeglichen Abbau der physischen Funktion durch eine schwere Erkrankung als weitaus belastender empfinden (Quinten et al. 2014). So kann im Alter eine herabgesetzte physische Funktion weniger wichtig für die gesamte HRQoL sein, wenn es andere Bereiche oder Dimensionen gibt, die die HRQoL bedeutender beeinflussen, z. B. die Rollenfunktion oder soziale Funktion (Pinquart et al. 2006).

In der Studie von Rodríguez et al. (2013) war die soziale Unterstützung der wichtigste Einflussfaktor auf die QoL von Patienten mit fortgeschrittener onkologischer Erkrankung. Dieser Faktor scheint verwoben zu sein mit der sozialen Funktionsfähigkeit, denn Patienten mit einer guten sozialen Interaktion mit Familie und Freunden können vermutlich eher auf diesen sozialen Rückhalt zurückgreifen, wenn es darum geht, mit der chronischen Tumorerkrankung zu leben (Rodríguez et al. 2013). Die soziale Funktionsfähigkeit bleibt in der Allgemeinbevölkerung im Vergleich aller Altersklassen vom 18. bis über das 70. Lebensjahr hinweg relativ stabil (Nolte et al. 2020); in Studien mit Tumorkranken ist diese v. a. bei Jüngeren meist klinisch relevant verschlechtert (Quinten et al. 2015; Arndt et al. 2017; Drabbe et al. 2021). In der Studienpopulation ist die soziale Funktion – wie bereits erwähnt – klinisch relevant eingeschränkt. Dies ist relevant, da nach Efficace et al. (2019) ein klinisch relevanter Abfall der sozialen Funktionsskala mit einem Anstieg der Mortalität einhergeht. Gründe für eine schlechtere soziale Funktion können u. a. lange stationäre Aufenthalte, Verschlechterung der physischen Funktion, Gewichtsverlust und Anämie sein

– allesamt Einflussfaktoren, die bei der Studienpopulation vorlagen (Holzner et al. 2002; Wedding et al. 2007; Daly et al. 2020a; Daly et al. 2020b; Senf et al. 2020) (siehe 1.4.1).

Bezüglich der emotionalen Funktionsfähigkeit erschienen die Studienpopulation und die onkologische Vergleichspopulation nach Hinz et al. (2018) beide ein klinisch relevantes Problem zu haben, und könnten so der Risikogruppe für Disstress nach Hoyt und Stanton (2018) angehören (siehe 1.4.1 und Tabelle A.2 im Anhang). Wie häufig Disstress bei onkologischen Patienten ist, ist dabei abhängig von der Tumorart und dem Stadium der Erkrankung, dem Alter, Geschlecht und der ethnischen Herkunft des Patienten (Riba et al. 2019). So geht das Eingeständnis einer tödlichen Prognose bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen mit einer schlechteren QoL und mehr physischen und psychischem Disstress einher (Nipp et al. 2015; Hoyt und Stanton 2018) und Frauen mit chronischen Erkrankungen geben häufiger höheren Disstress an als Männer (Hoyt und Stanton 2018; Senf et al. 2020). Da die Patienten der Studienpopulation im Durchschnitt das siebte Lebensjahrzehnt erreicht hatten, war Disstress hier vermutlich weniger prävalent als bei jüngeren Patienten (siehe 1.4.1).

4.1.3 Symptomskalen

Bei den Symptomskalen hatten Schlafstörungen, Obstipation und Diarrhoe als Probleme in der Studienpopulation aufgrund des fehlenden klinischen Unterschieds zur Allgemeinbevölkerung keine Relevanz hinsichtlich einer Therapienotwendigkeit. Fatigue, Dyspnoe und finanzielle Auswirkungen dagegen hatten eine klinische Relevanz mit moderatem Unterschied zur Allgemeinbevölkerung und sollten therapiert werden. Der Appetitverlust zeigte einen großen Unterschied zur Allgemeinbevölkerung, wenngleich dieser nicht therapiebedürftig war. Bei Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen verhielt sich diese Aussage entgegengesetzt: Es bestand kein relevanter Unterschied zur Allgemeinbevölkerung, dennoch sollten diese Probleme klinisch therapiert werden (siehe 3.1.1 und Tabelle 9).

Ähnliche Unterschiede zwischen der Studienpopulation und einer repräsentativen deutschen oder europäischen Allgemeinbevölkerung konnten auch in Relation zu anderen Studien mit Normwerten gefunden werden (Waldmann et al. (2013): PA, DI, NV, CO, FI, SL = $\Delta < 10$; DY, FA = $\Delta > 10$; AP = $\Delta > 20$; Nolte et al. (2019): CO, DI, NV, PA = $\Delta < 10$; SL, FI, DY, FA = $\Delta > 10$; AP = $\Delta > 20$; je in zunehmender Differenz Δ SP – Allgemeinbevölkerung der jeweiligen Studie aufgelistet).

4.1.3.1 Fatigue

Wie bei der Studienpopulation (siehe Tabelle 9) zeigte auch die onkologische Vergleichspopulation von Hinz et al. (2018), dass die Fatigue bei Tumorpatienten um einiges stärker ausgeprägt ist als in der Allgemeinbevölkerung. Analog gibt es bei der Studie von Daly et al. (2020a) ähnliche Werte für die Fatigue-Skala im Vergleich zu der

Studienpopulation. Dies deckt sich mit der hohen Prävalenz der Fatigue bei onkologischen Patienten (siehe 1.4.2 und Tabelle A.2 im Anhang).

Die Ursachen für die große Relevanz der Fatigue bei der Studienpopulation sind mutmaßlich vielfältig: Bei der primären Fatigue liegt häufig komorbid das CACS vor (siehe 1.4.2). Dieses klinische Syndrom ist gekennzeichnet durch einen Gewebe- und Gewichtsverlust (v. a. der fettfreien Körpermasse bzw. Magermasse), erhöhtes Ruhebedürfnis sowie durch metabolische Veränderungen (Fearon et al. 2006; Tarricone et al. 2016). Da das CACS analog der Definition für die Kachexie oder Sarkopenie definiert wird (Fearon et al. 2011; Tarricone et al. 2016; Cruz-Jentoft et al. 2019), waren diesbezüglich das Vorliegen eines Gewichtsverlustes, die Prävalenz der Kachexie und der HGS als Marker für die Sarkopenie in der Studienpopulation von Bedeutung (siehe 4.2). 46,3 % aller Patienten hatten eine Kachexie, bei Patienten mit schlechter HRQoL – eingeschlossen die Fatigue – war die Prävalenz signifikant höher (57,2 %, $p = 0,001$; siehe Tabelle 11). Ein Gewichtsverlust lag als Kennzeichen für das CACS ebenfalls vor und überschritt mit -5,23 % analog der Kachexie-Prävalenz den Schwellenwert für die Kachexie (siehe 2.2.1). Die Werte der HGS unterschritten zwar bei beiden Geschlechtern den Grenzwert für eine wahrscheinliche Sarkopenie nicht (siehe 2.2.4 und 3.1.4), dennoch zeigte sich eine signifikant niedrigere HGS bei Patienten mit schlechter HRQoL und somit auch stärkerer Fatigue ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 13).

Sekundäre Fatigue entsteht durch Komorbiditäten wie z. B. Depression und Anämie (siehe 1.4.2). In der Studienpopulation hatten knapp zwei Drittel der Patienten eine Anämie (64,0 %), und bei Patienten mit schlechter HRQoL stieg der Anteil signifikant auf 71,6 % an ($p = 0,009$; siehe Tabelle 12). Da die Depression als diagnostizierte Komorbidität nicht zusätzlich erfasst wurde, muss alternativ die emotionale Funktionsskala im EORTC QLQ-C30 betrachtet werden, welche als Konsequenz von Depressionen oder anderen Formen von Disstress erhöht sein könnte. Angesichts der nicht zu verachtenden Prävalenz von Disstress bei onkologischen Patienten (siehe 1.4.1) und der klinisch relevant verschlechterten emotionalen Funktion in der Studienpopulation (siehe 4.1.2), war vermutlich zumindest ein Großteil der Patienten einer Form von psychischer bzw. emotionaler Belastung ausgesetzt.

Hinz et al. (2020) konnten zeigen, dass je schlechter bzw. höher das Tumorstadium oder der ECOG Performance Status ist, desto stärker scheint die Fatigue ausgeprägt zu sein; gleiches gilt für das Vorhandensein von Metastasen, wodurch auch höhere Fatigue-Skalen beobachtet werden. In der Studienpopulation hatte eine Mehrzahl der Patienten ein fortgeschrittenes Tumorstadium, aber bei insgesamt einem guten KPS; Metastasen bzw. extranodale Manifestationen waren bei einer Mehrzahl der Patienten vorhanden, hatten aber keinen Einfluss auf die HRQoL (siehe 4.1.1). Der gute Performance Status (ECOG bzw. KPS) schien folglich in der Studienpopulation nicht maßgeblich mit der negativen Fatigue-Ausprägung assoziiert zu sein. Allerdings ist die Fatigue Teil des SumS und bei einem

schlechteren KPS ist auch die HRQoL nach dem SumS fast fünfmal wahrscheinlicher signifikant verschlechtert (siehe Tabelle 16).

4.1.3.2 Dyspnoe

Die allgemeine Prävalenz der Dyspnoe von 53,8 % bei Palliativ- bzw. Tumorpatienten (siehe 1.4.2) (Simon et al. 2016) deckt sich mit der in der Studienpopulation bewerteten klinischen Relevanz der Dyspnoe und dem moderaten klinisch bedeutsamen Unterschied der Dyspnoe im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Da die Prävalenz je nach Tumorerkrankung und Zeitpunkt im Krankheitsverlauf verschieden ausgeprägt ist (Simon et al. 2016; Leitlinie Palliativmedizin 2020), müssen die soziodemographischen und klinischen Parameter der Studienpopulation berücksichtigt werden: 11 % der Studienpopulation hatten ein diagnostiziertes Lungenkarzinom (siehe Abbildung 4), eine maligne Erkrankung mit besonders hoher Prävalenz für Dyspnoe (Simon et al. 2016: 74,3 %). Die Dyspnoe-Prävalenz sowie die Ausprägung der Dyspnoe potenziert sich in der Endphase der Tumorerkrankung (Leitlinie Palliativmedizin 2020), sodass – angesichts des hohen Anteils an bereits verstorbenen Patienten (38,9 %; siehe Tabelle 11) – in der Studienpopulation möglicherweise bereits ein Zeitpunkt im Krankheitsverlauf erreicht wurde, der die Bedeutung der Dyspnoe erklären würde. Ha et al. (2020) konnten zeigen, dass Dyspnoe, ähnlich wie Fatigue, im Verlauf einer Therapie mit kurativer Absicht bei Lungenkarzinompatienten klinisch und statistisch relevant bzw. signifikant zunahm. Eine kurative Therapieabsicht besteht beispielsweise beim NSCLC im Stadium IIIB/ IV in der Regel nicht mehr (Onkopedia-Leitlinie NSCLC 2021). Pauschalisiert auf andere Tumorentitäten bedeutet dies, dass die Studienpopulation – zumindest die Patienten mit soliden Tumoren – in über neun von zehn Fällen nicht mehr unter einer kurativen Absicht therapiert wurden (siehe Tabelle 11 und 4.1.1). Diese Erklärung kann folglich auf die Studienpopulation nicht angewandt werden.

Eine Anämie als eine potenziell kausale Ursache der Dyspnoe lag bei 64,0 % der Studienpopulation vor. Diese Komorbidität könnte die Höhe des Dyspnoe-Problemllevels beeinflusst haben (Leitlinie Palliativmedizin 2020). Weitere Komorbiditäten, welche Dyspnoe als Kernsymptom haben (COPD, Asthma bronchiale), lagen in der Studienpopulation je bei einer Prävalenz unter 5 % (siehe Tabelle 11), sodass das Problemllevel der Dyspnoe in der Studienpopulation vermutlich nicht darauf zurückzuführen ist. Bereits bei der Selektion der Patienten analog den Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 1) wurden Komorbiditäten, wie akute Infektionen, die symptomatische Herzinsuffizienz und schwere kardiovaskuläre Erkrankungen als potenzielle Ursache der Dyspnoe ausgeschlossen.

4.1.3.3 Schmerzen

Schmerzen waren sowohl in der Studienpopulation (siehe Tabelle 9) als auch in der onkologischen Vergleichspopulation von klinisch-therapeutischer Relevanz, zeigten aber im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung keinen klinisch relevanten Unterschied im Problemllevel (siehe Tabelle A.2 im Anhang). Bei näherer Betrachtung überschritt bereits der

Referenzwert der Allgemeinbevölkerung den TCI. Dies erklärt sich dadurch, dass mit einer Prävalenz von 29 % chronische Schmerzen die häufigste Komorbidität der Allgemeinbevölkerung nach Nolte et al. (2020) waren. Hinz et al. (2018) erklärten diese Beobachtung damit, dass in der Allgemeinbevölkerung viele verschiedene Formen von Schmerzen, wie z. B. chronische Rückenschmerzen oder Kopfschmerzerkrankungen vorkommen, während der Tumorpatient seinen Fokus vermehrt auf den durch die maligne Erkrankung bedingten Schmerz richtet. Chronische Schmerzen als Komorbidität, die bereits vor der malignen Erkrankung bestanden, erhöhen das Risiko für eine stärkere Schmerzintensität (Minello et al. 2019). Im EORTC QLQ-C30 wird nur das Vorhandensein von Schmerzen erfasst, weitere Qualitäten des Schmerzes dagegen müssten gesondert erfragt werden.

Tumorschmerzen können durch den Tumor selbst bedingt sein, wenn dieser z. B. durch verdrängendes oder invasives Wachstum Nervengewebe langfristig irritiert; besonders Knochenmetastasen sind in diesem Zusammenhang zu nennen. Die Tumorthherapie kann durch eine Reduzierung der Größe eine Linderung bringen; bezüglich der Knochenmetastasen ist oft die Strahlentherapie ein probates Mittel zur Schmerztherapie (Ngamkham et al. 2011; Leitlinie Palliativmedizin 2020). Zum einen lag bei den Tumorerkrankungen der Studienpopulation häufig invasives, metastasiertes Wachstum vor (fortgeschrittene Tumorstadien, hoher Anteil an Metastasen), zum anderen waren nur 18,7 % therapienativ und 14,9 % nahmen bereits im Rahmen ihrer Dauermedikation Opioide ein (siehe Tabelle 11). Diese Konstellation könnte eine Erklärung bieten, warum, neben der bereits hohen Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, Schmerzen in der Studienpopulation zwar klinisch relevant waren, aber kein Unterschied zur Allgemeinbevölkerung festgestellt werden konnte.

Wie auch schon bei anderen HRQoL-Dimensionen ist Disstress auch bei Schmerzen eine häufig assoziierte Komorbidität, welche bei der Studienpopulation in ähnlicher Weise einen Einfluss gespielt haben könnte (Syrjala et al. 2014).

4.1.3.4 Nausea und Emesis

Übelkeit und Erbrechen ist die Dimension des EORTC QLQ-C30 mit dem niedrigsten TCI, sodass die Studienpopulation (siehe Tabelle 9) sowie die onkologischen Vergleichspopulationen beide diesen Wert überschritten, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aber keine klinisch relevanten Unterschiede aufzeigten (siehe Tabelle A.2 im Anhang).

Jüngere Patienten haben ein höheres Risiko für Übelkeit und Erbrechen, ebenso wie Frauen und Patienten, die ein erhöhtes Angstlevel zeigen (Leitlinie Supportive Therapie 2020). Mit einem Durchschnittsalter von 61,2 Jahren und einem relativ ausgeglichenen Geschlechterverhältnis bestanden diese Risikofaktoren als Erklärung für Übelkeit und Erbrechen nicht. Angst als Form von Disstress spielt auch hier vermutlich eine Rolle. Bei

der großen Anzahl an kausalen Erklärungen für Übelkeit und Erbrechen wäre bei Vorliegen dieser eine detaillierte Anamnese erforderlich, welche nicht Bestandteil und Ziel dieser Arbeit war.

4.1.3.5 Appetitverlust

Appetitverlust war ähnlich wie in der Studienpopulation auch bei den onkologischen Vergleichspopulationen ein Problem, welches in der Differenz zur Allgemeinbevölkerung klinisch relevant vermehrt angegeben wurde, allerdings durch einen relativ hohen TCI in keinem Fall eine klinisch-therapeutische Bedeutung erlangte (siehe Tabelle A.2 im Anhang). Dieser TCI wird auch in den in 4.1.1 vorgestellten Studien mit unterschiedlichen, einzelnen Tumorentitäten nicht überschritten (Arndt et al. 2006; Engelhardt et al. 2020; Ha et al. 2020; Mierzynska et al. 2020; Inci et al. 2021). Der Unterschied zur Allgemeinbevölkerung deckt sich mit der 53 %-Prävalenz des Appetitverlustes (Teunissen et al. 2007), welche bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen auf bis zu 70 % ansteigt (Yavuzsen et al. 2005). In der Studie von Giesinger et al. (2020) (n = 498; Alter = 60,4 Jahre; UICC III/IV = 45,2 %) dagegen schätzten 89,1 % der Patienten den Appetitverlust als Problem ohne klinisch-therapeutische Relevanz ein, sodass hier der relativ hohe TCI entstand. Mit Hinblick auf die klinische Bedeutung der Folgen des Appetitverlustes (siehe 1.4.2 und 4.1.3 (Fatigue)), sollte dieser allerdings nicht vernachlässigt werden.

4.1.3.6 Schlafstörungen, Obstipation und Diarrhoe

Schlafstörungen, Obstipation und Diarrhoe überschritten wie in der Studienpopulation auch in den onkologischen Vergleichspopulationen von Hinz et al. (2018) und Daly et al. (2020a) nicht die jeweiligen Schwellenwerte für klinisch-therapeutische Relevanz (Skalen < TCI) und zeigten im Verhältnis zur Allgemeinbevölkerung kein klinisch relevant höheres Problemllevel ($\Delta < 10$). Einzig das Schlafstörungen-Level ist bei Hinz et al. (2018) in Relation zur Normalbevölkerung klinisch relevant moderat erhöht (siehe Tabelle A.2 im Anhang). Diese Beobachtung ähnelte der Studie von Giesinger et al. (2020), in der die Tumorpatienten in 80,8 %, 90,1 % bzw. 91,7 % das Vorhandensein eines klinisch relevantes Problems mit Schlafstörungen, Obstipation bzw. Diarrhoe verneinten.

4.2 Einflussfaktoren auf die HRQoL

Prädiktoren einer reduzierten HRQoL waren in der Studienpopulation das Alter, die Kachexie, die Hand Grip Strength, die Herzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$ sowie tendenziell auch das Hämoglobin. Dies sind alles Einflussfaktoren, die unter „biologische & physiologische Variablen“ in dem HRQoL-Modell nach Wilson und Cleary (1995) sowie Rodríguez et al (2013) eingruppiert werden können (siehe Abbildung 11).

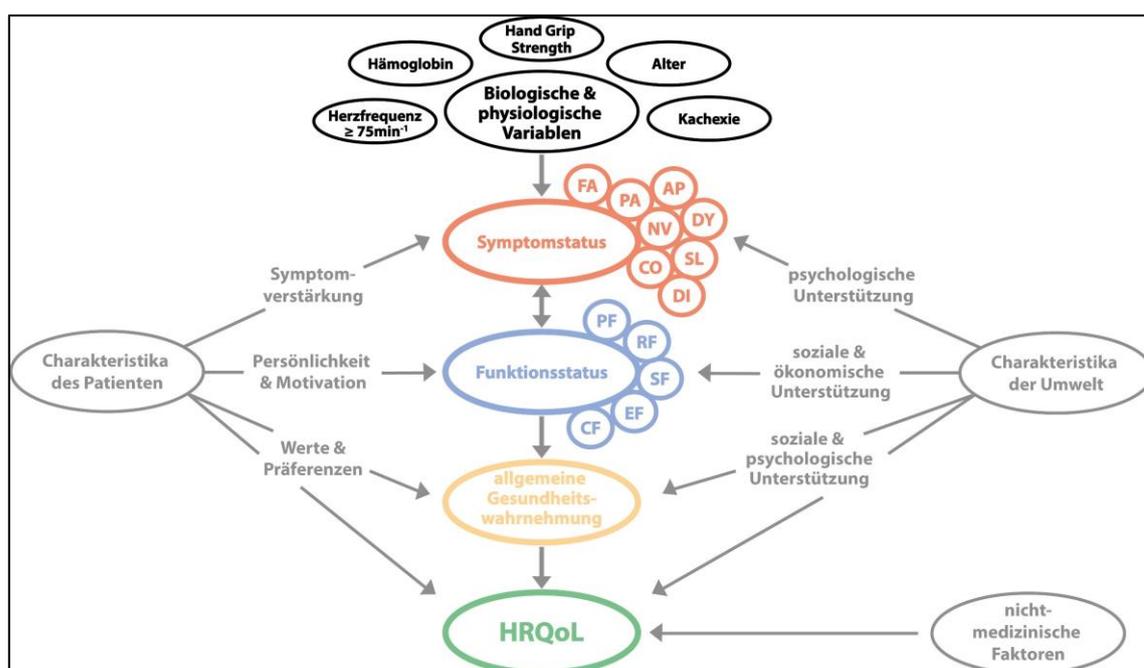


Abbildung 11: Einflussfaktoren auf die HRQoL in der Studienpopulation. Modifiziertes konzeptionelles Modell basierend auf Wilson und Cleary (1995) sowie Rodríguez et al. (2013) (siehe Abbildung 2) und angepasst an die hier vorgestellten Studienergebnisse mit Hervorhebung der kardiovaskulären Einflussfaktoren auf die HRQoL. FA = Fatigue; NV = Nausea und Erbrechen; SL = Schlafstörungen; PA = Schmerzen; DY = Dyspnoe; DI = Diarrhoe; Appetitverlust = Appetitverlust; CO = Obstipation; PF = Physische Funktion; RF = Rollenfunktion; SF = Soziale Funktion; EF = Emotionale Funktion; CF = Kognitive Funktion.

Nach der Lesart dieses HRQoL-Modells in Abbildung 11 würde dies bedeuten, dass diese Einflussfaktoren am Anfang einer Kausalkette stünden: Die Einflussfaktoren bedingen die Symptomlast und die Funktionsfähigkeit der Patienten, welche ihrerseits untereinander in Beziehung stehen. Daraus entsteht in Zusammenschau der drei Dimensionen der Lebensqualität und der Rollendimension zusammen mit der subjektiven allgemeinen Gesundheitswahrnehmung des Patienten insgesamt die HRQoL (siehe 1.2).

4.2.1 Alter

Das Alter ist eine biologische bzw. physiologische Variable (siehe Abbildung 11), die bei der Studienpopulation im Kontext mit den unabhängigen Prädiktoren Kachexie, HGS, Hb und Herzfrequenz sowie darüber hinaus adjustiert mit dem Geschlecht, der Tumorart und Therapienaktivität einen unabhängigen Prädiktor für eine schlechtere HRQoL repräsentiert (siehe Tabelle 18). Mit steigendem Alter erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für eine bessere

HRQoL. Univariable war das Alter interessanterweise kein Prädiktor für die HRQoL ($p > 0,05$) (siehe Tabelle 16).

Das Alter hat wie bereits zuvor beschrieben Einfluss auf die verschiedenen Funktions- und Symptomskalen. Um diese Anforderungen des Alters an die HRQoL mitzubedenken, sollten passende HRQoL-Instrumente genutzt werden. Der EORTC QLQ-C30 ist nicht für ältere Tumorkranke konzipiert, weshalb bei Kohorten über einer Altersgrenze von 70 Jahren das zusätzliche Modul QLQ-ELD14 genutzt werden sollte (Wheelwright et al. 2013b). Das chronologische Alter ist nicht beeinflussbar, aber stellt einen zu berücksichtigenden Prädiktor für die HRQoL dar.

4.2.2 Gewichtsverlust/ Kachexie

Für die Studienpopulation war der Gewichtsverlust ein univariabler Prädiktor und das Vorliegen einer Kachexie ein univariabler sowie adjustiert unabhängiger Prädiktor für schlechtere HRQoL (siehe 3.3). Sowohl in der univariablen ($p = 0,001$; siehe Tabelle 16), als auch in der multivariablen Analyse ($p = 0,014$; siehe Tabelle 18) hatten Patienten mit einer Kachexie mehr als zweimal wahrscheinlicher eine niedrigere bzw. schlechtere HRQoL im Vergleich zu Patienten ohne Kachexie ($p = 0,001$; siehe Tabelle 16). Bezüglich der Gewichtsveränderung zeigte sich eine positive Korrelation zum SumS (siehe Tabelle 15); eine Abnahme des Gewichts war folglich bei der Studienpopulation assoziiert mit einer Verschlechterung der HRQoL.

Diese negative Assoziation zwischen Gewichtsverlust bzw. Kachexie und HRQoL wird durch zahlreiche andere Studien bestätigt (Nourissat et al. 2008; Lis et al. 2012; Wheelwright et al. 2013a). In der Vergleichsstudie von Daly et al. (2020a) (siehe 4.1.1) korrelierte der prozentuale Gewichtsverlust mit fast allen Skalen des EORTC QLQ-C30 negativ. So war dort ein Gewichtsverlust $> 10\%$ ein unabhängiger Prädiktor bezüglich der physischen Funktions-, Fatigue- und Appetitverlust-Skalen, aber auch mit dem SumS als Korrelat für die gesamte HRQoL gab es eine adjustiert signifikante Wechselbeziehung. Besonders die physische Domäne der HRQoL steht in Verbindung mit dem Gewichtsverlust (Arrieta et al. 2018; Regueme et al. 2021). Sanz et al. (2021) zeigten, dass onkologische Patienten mit Kachexie – definiert nach Fearon et al. (2011) – bereits vor Beginn einer Chemotherapie eine signifikant schlechtere QoL hatten und auch hier eine negative Assoziation zwischen Gewichtsverlust $\geq 5\%$ und QoL bestand.

Dass die kontinuierliche Variable des prozentualen Gewichtsverlustes bei der Studienpopulation im Gegensatz zur kategorialen Kachexie kein unabhängiger Prädiktor für eine schlechtere HRQoL war, kann verschiedene Gründe haben:

Zum einen kann der Gewichtsverlust durch Confounder wie einer Flüssigkeitsretention, z. B. bei Ödemen oder Aszites, einer Organvergrößerung, z. B. Hepatomegalie, oder einer großen bzw. zunehmenden Tumormasse maskiert bzw. abgemildert werden (Fearon et al. 2006; Martin et al. 2010; Peixoto da Silva et al. 2020). Dies resultiert in einer Gewichtszunahme,

welche Zeichen einer Tumorprogression sein kann und bei Patienten mit fortgeschrittener Malignität prognostisch für ein reduziertes Überleben ist (Martin et al. 2010; Martin et al. 2015). In der Studienpopulation hatte ein großer Anteil eine fortgeschrittene Tumorerkrankung und bis zum Follow-up war bereits mehr als ein Drittel der Patienten verstorben, sodass diese Tumorprogression hier als Confounder angesehen werden könnte. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hatten 13,7 % der Patienten periphere Ödeme und 18,1 % ein Diuretikum in der Dauermedikation; der Gewichtsverlauf im Zeitraum von 12 Monaten kann folglich durch eine Flüssigkeitsretention beeinflusst worden sein.

Zum anderen kann der Zeitraum von 12 Monaten je nach dem individuellen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf zu kurz oder zu lang gewählt worden sein. Patienten, die ihre Tumordiagnose und damit assoziierte Symptome schon weit vor 12 Monaten vor Studieneinschluss bekamen, hatten eventuell im erfassten Zeitraum bereits eine Ernährungsunterstützung erhalten, welche allerdings nicht erfasst wurde. Dadurch kann die HRQoL bereits verbessert worden sein. War die Diagnose nah am Zeitpunkt des Studieneinschlusses, stellte sich der Gewichtsverlust vielleicht erst mit weiterer Krankheitsprogression im Follow-up-Zeitraum ein und würde auch erst dann relevant für die HRQoL. Darüber hinaus kann ein Gewichtsverlust für die Patienten angesichts eines initial bestehenden Übergewichts (BMI Studienpopulation = 25,31 kg/m²; Übergewicht = BMI ≥ 25,0 kg/m² (World Health Organization 2020)) in Bezug auf die QoL keine Relevanz haben und vielleicht sogar erwünscht sein. So war der BMI der Studienpopulation nicht signifikant mit der HRQoL assoziiert (siehe Tabelle 11, Tabelle 15 und Tabelle 16).

Auffällig ist, dass in Studien wiederkehrend andere Definitionen für die Kachexie oder Schwellenwerte für den prozentualen Gewichtsverlust genutzt wurden. Am häufigsten wird die Konsensdefinition von Fearon et al. von 2011 verwendet. Kachexie wurde hier, ähnlich wie in der Studienpopulation, über einen Gewichtsverlust > 5 % im Zeitraum der letzten sechs Monate oder einem Gewichtsverlust > 2 % plus einem BMI < 20 kg/m² oder einem Gewichtsverlust > 2 % plus einem Index der skelettalen Muskelmasse der Extremitäten (appendicular skeletal muscle index (ASMI) < 7,26 kg/m² (Männer) bzw. < 5,45 kg/m² (Frauen)) definiert. Diese Grenzwerte der ASMI sind nahezu identisch mit den die Sarkopenie bestätigenden Grenzwerten für niedrige Muskelquantität in dem Sarkopenie-Diagnostik-Algorithmus der EWGSOP (Cruz-Jentoft et al. 2019). In einer internationalen Validierungsstudie mit 861 Palliativpatienten zeigte sich, dass diese Definition über Gewichtsverlust und BMI gut zwischen Patienten mit und ohne Kachexie unterschieden konnte (Blum et al. 2014).

Fünf Jahre zuvor veröffentlichten Fearon et al. (2006) eine Studie mit Pankreaskarzinompatienten, mit der sie ein 3-Faktor-Profil zur Definition der Kachexie vorstellten, welches zu der funktionalen Domäne der Kachexie ebenso wie zum Überleben der Patienten einen besseren Bezug haben sollte, als der Gewichtsverlust allein. Zu diesen

drei Faktoren zählten neben dem Gewichtsverlust ($\geq 10\%$) eine reduzierte Nahrungsaufnahme (≤ 1.500 kcal/Tag) und eine systemische Inflammation, welche über einen CRP-Wert ≥ 10 mg/L definiert wurde. Für Patienten, die alle drei Faktoren erfüllten, zeigte sich, dass neben dem KPS, HGS und dem Anteil der Magermasse am Gesamtkörpergewicht auch die physische Funktions-, Dyspnoe- und Fatigue-Skalen im EORTC QLQ-C30 signifikant verschlechtert waren. Ein singulärer Gewichtsverlust $\geq 10\%$ war bezüglich dieser Variablen, mit Ausnahme von KPS und HGS, keine prognostische Variable. Dies ähnelt der Beobachtung in der Studienpopulation.

Nach Fearon et al. (2006) stellten Evans et al. (2008) andere Diagnosekriterien für die Kachexie auf. Neben der Diagnose einer chronischen Erkrankung und einem Gewichtsverlust $\geq 5\%$ innerhalb der letzten zwölf Monate, sollten drei zusätzliche Faktoren für die Definition einer Kachexie vorhanden sein: Fatigue und Anorexie – als häufige Symptome der Tumorkachexie (Wheelwright et al. 2013a; Peixoto da Silva et al. 2020) –, eine reduzierte Muskelkraft und ein niedriger ASMI – analog der Sarkopenie-Definition (Cruz-Jentoft et al. 2019) – sowie eine veränderte Biochemie bezüglich dem Vorhandensein einer systemischen Inflammation, Anämie und Hypalbuminämie stellten charakteristische Merkmale dar, von denen mindestens drei für die Definition der Kachexie zutreffen sollten (Evans et al. 2008; von Haehling und Anker 2010).

Ein Vergleich dieser drei Definitionen für Kachexie durch Wallengren et al. (2013) zeigte, dass die selben Patienten je nach Definition in 12 % (Fearon et al. 2006), 33 % (Evans et al. 2008) oder 85 % (Fearon et al. 2011) der Fälle eine Kachexie hatten. In allen Fällen hatten aber die Kachexie-Patienten eine niedrigere HRQoL im Vergleich zu Patienten ohne Kachexie. Eine Beobachtung, die mit der Studienpopulation übereinstimmt.

Tabelle 20: BMI-adjustiertes Graduierungssystem für Gewichtsverlust nach Martin et al. (2015)

Gewichtsverlust (%)	BMI (kg/m ²)				
	≥ 28	25 – 27,9	22 – 24,9	20 – 21,9	< 20
$< 2,5$	0	0	1	1	3
2,5 – 5,9	1	2	2	2	3
6 – 10,9	2	3	3	3	4
11 – 14,9	3	3	3	4	4
≥ 15	3	4	4	4	4

BMI = Body Mass Index (Martin et al. 2015). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. (Lizenznummer: 5066390673865).

Gewichtsverlust wird in den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in drei Grade eingeteilt, wobei im Grad 1 bei einem Gewichtsverlust von 5 bis $< 10\%$ keine Intervention empfohlen wird, im Grad 2 von 10 bis $< 20\%$ Gewichtsverlust die Indikation für Ernährungsunterstützung gestellt wird und im Grad 3 bei einem Gewichtsverlust $\geq 20\%$ enterale oder parenterale Ernährung initiiert werden sollte (U.S. Department of Health and Human Services et al. 2017). Diese Einteilung nur anhand der Werte des Gewichtsverlustes kritisierten Martin et al. (2015) mit der Begründung, dass durch die Kategorisierung anhand eines einzelnen Grenzwertes Patienten mit verschiedenen Risikokonstellationen

zusammengefasst werden. Deshalb entwickelte er für den Gewichtsverlust ein mit dem BMI-adjustiertes Graduierungssystem, um den Überlebensvorteil eines höheren BMI bei Erkrankungen mit assoziiertem Gewichtsverlust mit zu berücksichtigen (siehe Tabelle 20).

Mit zunehmendem prozentualen Gewichtsverlust sowie mit abnehmendem BMI zeigte sich eine Verschlechterung bezüglich des Überlebens. Dieses Überleben verschlechterte sich signifikant über die fünf Grade mit einer Verringerung der medianen Überlebenszeit auf etwas mehr als ein Fünftel. Bei Zunahme der Grade nach dem o. g. Graduierungssystems verschlechtert sich zudem auch die HRQoL in einem deutlich klinisch relevanten Rahmen (Osoba et al. 1998; Daly et al. 2020b).

Die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung hin zu einem höheren Grad des Gewichtsverlustes im Verlauf von drei Monaten ist für Patienten mit einem Grad 2, wie in der Studienpopulation, am höchsten (Grad 0 = 19 %; Grad 1 = 22 %; Grad 2 = 39 %; Grad 3 = 19 %) und insgesamt ist es in jedem Grad wahrscheinlicher, dass sich der Gewichtsverlust verschlechtert anstatt verbessert (Vagnildhaug et al. 2017).

Das Graduierungssystem ist mit Charakteristika der Kachexie assoziiert (Anorexie, verminderte Nahrungsaufnahme und physische Funktion, reduzierter KPS, erhöhte Fatigue), sodass es auch für die Klassifikation der Kachexie genutzt werden könnte (Vagnildhaug et al. 2017; Daly et al. 2020b). Die Autoren schlugen vor, dass ein Gewichtsverlust des Grades 2 mit der von Fearon et al. (2011) vorgeschlagenen Prä-Kachexie übereinstimmt (Vagnildhaug et al. 2017; Daly et al. 2020b).

Wendet man dieses System auf die Studienpopulation an, könnte diese anhand der Mittelwerte der Gewichtsveränderung (-5,23 %) und des BMI (25,39 kg/m²) (siehe Tabelle 11) in den Grad 2 und somit dem Stadium der Prä-Kachexie eingeordnet werden; ab diesem Grad kann schon von hochgradigem Gewichtsverlust gesprochen werden (Daly et al. 2020b). Klinische und metabolische Charakteristika, die einem signifikanten Gewichtsverlust > 5 % vorausgehen (Fearon et al. 2011), wie Anorexie und damit verbundene Symptome und Einschränkungen, können so erklärt werden (Fearon et al. 2011; Peixoto da Silva et al. 2020) (siehe 1.4.2).

Neben dem Skelettmuskelverlust ist bei der Tumorkachexie auch ein Verlust kardialer Muskelmasse zu beobachten und es kann zu einer kardialen Dysfunktion mit herabgesetzter myokardialer Innervation kommen (Argilés et al. 2014; Laviano et al. 2015; Barkhudaryan et al. 2017; Peixoto da Silva et al. 2020). Analog zu diesen Merkmalen der HRQoL-einschränkenden Kachexie waren bei der Studienpopulation auch kardiale Parameter Prädiktoren für eine schlechtere HRQoL (siehe 4.2.4, Abbildung 10 und 4.2.5).

Patienten mit einer Prä-Kachexie und Patienten in einem BMI-adjustierten Gewichtsverlust Grad 2 sind Risikopatienten für die Entwicklung einer schweren Kachexie und sollten als diese erkannt werden, um präventive und therapeutische Maßnahmen einleiten zu können (Fearon et al. 2011; Daly et al. 2020b).

4.2.3 Hand Grip Strength

Bei der Studienpopulation bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der HGS und der HRQoL: Bei einem Anstieg der HGS um 1 kg stieg der SumS um rund 0,5 Punkte an (siehe 3.2). Adjustiert mit weiteren Einflussfaktoren sowie dem Alter und Geschlecht war HGS ein unabhängiger Prädiktor für schlechtere HRQoL (siehe 3.3). Ein Unterschied der isometrischen Muskelkraft der Hand- und Unterarmmuskulatur zwischen den Geschlechtern lag bei der Studienpopulation erwartungsgemäß vor (siehe 3.1.4), wurde durch die Adjustierung mit dem Geschlecht allerdings berücksichtigt. In einer gesunden, deutschen Referenzbevölkerung nach Steiber (2016) hatten Frauen in der Altersgruppe von 35 bis 44 Jahren mit 34,5 kg und Männer zwischen 30 bis 49 Jahren mit 54 kg ihre Spitzenwerte. Nach diesem Scheitelpunkt fiel die Handkraft bei der Referenzbevölkerung linear zum Alter wieder ab. In der Altersgruppe 60 bis 64 Jahren lag der Durchschnittswert – hier ohne Adjustierung mit der Körpergröße – dann bei $29,0 \pm 5,3$ kg für Frauen und $46,3 \pm 8,4$ kg für Männer. Die in der Altersgruppe von 60 bis 64 Jahren einzugruppierte Studienpopulation lag so mehr als eine Standardabweichung unterhalb dieser geschlechtsspezifischen Werte; die Grenzwerte, welche für die zwei Definitionen der Sarkopenie genutzt werden, wurden nicht unterschritten (siehe 2.2.4 und 3.1.4).

Derzeit gibt es wenige Studien mit onkologischen Patienten, die sich mit der Assoziation von HGS und HRQoL unabhängig vom Vorliegen einer Sarkopenie befassen; abseits der Patientengruppe mit maligner Erkrankung gibt es mehrere Studien die eine reduzierte HGS mit einer Verschlechterung der HRQoL in Verbindung bringen (Beaudart et al. 2017). Zwei Studien im asiatischen Raum zeigten, dass eine schwache HGS mit einer schlechteren HRQoL assoziiert ist (Morishita et al. 2018; Paek und Choi 2019). Aufgrund regionaler Unterschiede der HGS – kaukasische Bevölkerungsgruppe zeigt höhere HGS im Vergleich zur asiatischen Bevölkerung (Steiber 2016) – können diese Studienergebnisse nur bedingt mit den Ergebnissen der Studienpopulation verglichen werden.

Wie in einer dänischen sowie eine kanadischen Studie steht häufig die physische Funktionsdomäne der HRQoL mit der HGS in Verbindung (Jakobsen et al. 2010; Kilgour et al. 2013; Bohannon 2015). Kilgour et al. (2013) zeigten aber auch eine Assoziation zwischen einer schlechten HGS und vermehrter Schwäche, vermindertem Appetit, schlechterer körperlicher Funktionsfähigkeit und erhöhter Fatigue.

Wird die Diagnose Sarkopenie, welche nach der aktuellen Konsens-Definition der EWGSOP anhand einer HGS < 16 kg (Frauen) bzw. < 27 kg (Männer) als wahrscheinlich gilt (Cruz-Jentoft et al. 2019) (siehe 2.2.4), mit in die Betrachtung einbezogen, erweitert sich die Studienlage in Bezug auf den Zusammenhang mit der HRQoL. Nach der EWGSOP definiert liegt bei 15,3 % der Studienpopulation wahrscheinlich eine Sarkopenie vor. Wird die Sarkopenie anhand von deutschen Referenzwerten für die HGS definiert (siehe Tabelle 6), steigt die Prävalenz der Sarkopenie in der Studienpopulation auf 27,1 % an und zeigt eine – wenn auch knapp nicht signifikante – Tendenz hin zu einer Assoziation

zwischen Sarkopenie und schlechter HRQoL. Anhand der von der EWGSOP genutzten britischen Referenzwerte konnte bei der Studienpopulation keine Auswirkung der Sarkopenie auf die HRQoL festgestellt werden (siehe Tabelle 13 und Tabelle 17).

In der aktuellen Definition der Sarkopenie wird diese als progressive und generalisierte Muskelerkrankung definiert, bei der die HGS als Maß für die gesamte Muskelkraft des Patienten ein einfach zu erhebender und gleichzeitig starker Prädiktor für ein schlechteres Outcome darstellt. Das Outcome betrifft hier neben längerer stationärer Behandlung und einer erhöhten Mortalität auch eine stärkere funktionelle Einschränkung und insgesamt schlechtere HRQoL. Bei der Studienpopulation konnte von einer sekundären Sarkopenie gesprochen werden, welche unabhängig von oder zusätzlich zum Alter durch andere Ursachen, wie z. B. einer malignen Erkrankung, ausgelöst wurde (Cruz-Jentoft et al. 2019).

Da in Studien mit generischen HRQoL-Fragebögen oft nur wenige Domänen durch Sarkopenie beeinflusst werden, entwickelte Beaudart et al. (2015) den krankheitsspezifischen Sarcopenia Quality of Life (SarQoL[®])-Fragebogen. Der SarQoL[®] enthält sieben Domänen, die die physische, psychologische und soziale Auswirkung der Sarkopenie auf die HRQoL zusammenfassen (körperliche und mentale Gesundheit, Fortbewegung, Körperzusammensetzung, Funktionsfähigkeit, Alltagsaktivitäten, Freizeitaktivitäten und Ängste) (Beaudart et al. 2015; Beaudart et al. 2017). Diese Domänen betreffen insgesamt somit eher die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (siehe 1.4.1 und 4.1.2). Derzeit gibt es keine Validation des deutschen SarQoL[®] und der SarQoL[®] wurde bisher auch in keiner Studie mit onkologischen Patienten bezüglich der Auswirkungen einer sekundären Sarkopenie auf die HRQoL verwendet (<http://www.sarqol.org/en/publications>).

Da die Sarkopenie ein relevantes Merkmal der Kachexie ist (siehe 4.2.1), kann die Kachexie hier ein Confounder bezüglich einer Auswirkung der Sarkopenie auf die HRQoL sowohl in den Funktions- als auch in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gewesen sein. Die meisten kachektischen Patienten weisen eine Sarkopenie auf; von sarkopenischen Patienten kann allerdings nicht auf das Vorhandensein von Kachexie geschlossen werden (Evans et al. 2008; Cruz-Jentoft et al. 2010). So konnte auch die inverse Assoziation von erhöhter Symptomlast der Fatigue und Appetitverlust mit erniedrigten Werten der HGS bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung in der kanadischen Studie von Kilgour et al. (2013) erklärt werden.

Bei der Studienpopulation lagen die geschlechtsspezifischen Durchschnittswerte noch über den T-Scores der zwei verwandten Definitionen der Sarkopenie und waren innerhalb der Grenze von -2,5 Standardabweichungen von den Höchstwerten der jungen, gesunden Referenzbevölkerung. Die Studienpopulation befand sich insgesamt nicht in einem sarkopenischen Zustand. Definiert man, ähnlich wie bei der Osteoporose (World Health Organization 2007), das Vorstadium der Sarkopenie über einen T-Score von 1 bis 2,5 Standardabweichungen unter der Norm, so hätte sich die Studienpopulation insgesamt anhand der HGS-Werte in einem Stadium der Prä-Sarkopenie befunden

(siehe 2.2.4 und 3.1.3). Durch fehlende Angaben bezüglich der Muskelmasse, die bei einer Prä-Sarkopenie im Gegensatz zur Muskelkraft und körperlichen Leistungsfähigkeit als einzige beeinträchtigt ist, kann diese Überlegung hier nicht verifiziert werden (Cruz-Jentoft et al. 2010). Für das Vorliegen einer Prä-Sarkopenie sprach, dass die Studienpopulation wie in 4.2.1 beschrieben vermutlich insgesamt in einem Stadium der Prä-Kachexie war und die Sarkopenie als Bestandteil der Kachexie gilt. Letztlich nimmt bei einem Gewichtsverlust zu drei Viertel die Masse des Fettgewebes ab und zu einem Viertel auch die Masse der Muskeln und Knochen (Morley et al. 2014). Die Studienpopulation hatte insgesamt einen Gewichtsverlust von 5,23 % in den letzten 12 Monaten, sodass hier auch von einer Reduzierung der Muskelmasse ausgegangen werden konnte. Die Messungen der Muskelquantität und -qualität wurden aufgrund des hohen technischen Aufwandes allerdings durch die einfachere Messung der Muskelkraft aus dem klinischen Alltag verdrängt, sodass die Bestätigung der (Prä-)Sarkopenie-Diagnose klinischen Studien oder einem begründeten Verdacht vorbehalten ist (Cruz-Jentoft et al. 2019).

Dass bereits Werte im Bereich unterhalb einer Standardabweichung der HGS-Referenzwerte von klinischer Bedeutsamkeit sein können, zeigte Steiber (2016) und definierte den Grenzwert unterhalb einer Standardabweichung aufgrund eines erhöhten Mortalitätsrisikos als „kritisch schwache Handkraft“. Fiel bei den Männern der Studie die HGS auf Werte unterhalb von 1 – 1,5 Standardabweichung von den geschlechts-, alters- und größenspezifischen Referenzwerten hatten diese ein um 86 % erhöhtes Mortalitätsrisiko im Follow-up von acht Jahren im Vergleich zur genannten Gruppe der Referenzwerte (Hazard Ratio (HR) = 1,9). Diese Schwelle zur „kritisch schwachen Handkraft“ konnte auch für die Frauen bestätigt werden (Steiber 2016).

4.2.4 Hämoglobin/ Anämie

Bei 64 % der Patienten in der Studienpopulation lag nach den WHO Kriterien eine Anämie vor, wobei der Hb insgesamt im Mittel bei 11,7 g/dl lag, und somit im Bereich einer milden Anämie (Hb = 11,0 – 12,9 g/dl (Männer) bzw. Hb = 11,0 – 11,9 g/dl (Frauen)) (siehe 2.2.3 und 3.1.3) (World Health Organization 2011). Sowohl Männer als auch Frauen waren im prozentualen Anteil gleich häufig anämisch (siehe Tabelle 14), bezogen auf die HRQoL zeigte sich dagegen ein signifikanter Unterschied mit einem Anteil von 71,6 % anämischer Patienten in der Gruppe mit schlechter HRQoL gegenüber 56,3 % bei Patienten mit besserer HRQoL ($p = 0,009$) (siehe Tabelle 12 und Abbildung 9). Insgesamt lag eine positive Korrelation zwischen dem Hb und dem SumS vor, wobei ein steigender Hb-Wert mit einer zunehmend besseren HRQoL einherging (siehe Tabelle 15 und Abbildung 10). Adjustiert mit Alter, Geschlecht, Tumorart und Therapiestatus und den weiteren Einflussfaktoren zeigte das Hb eine Tendenz hinsichtlich einer möglichen Bedeutung als Prädiktor für eine schlechtere HRQoL (siehe Tabelle 18). Bei Vorliegen einer Anämie hatten die Patienten der Studienpopulation eine beinahe doppelt so große Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer niedrigeren HRQoL (siehe Tabelle 17).

Bei Tumorpatienten gibt es zwei Formen der Anämie: Zum einen die Anämie bei chronischer Erkrankung (*anemia of chronic disease*, ACD), welche durch die chronische Inflammation der malignen chronischen Erkrankung verursacht wird, zum anderen haben drei Viertel der onkologischen Patienten während der myelosuppressiven Therapie eine Tumorthherapie-induzierte Anämie. Bei onkologischen Patienten mit soliden Tumoren ist das Vorliegen einer ACD mit Prävalenzen zwischen 31 und 50 % häufig, bei hämatologischen Tumorpatienten ist diese Prävalenz noch einmal höher (Leitlinie Supportive Therapie 2020). Je nach Tumorart und -stadium unterscheiden sich die Prävalenzen ebenfalls, wobei das Lungenkarzinom und die gynäkologischen Tumoren sowohl bei der ACD als auch bei der Tumorthherapie-induzierten Anämie häufig als solide Tumorarten mit den höchsten Prävalenzen genannt werden (Mercadante et al. 2000; Ludwig et al. 2004; Natalucci et al. 2021; Leitlinie Supportive Therapie 2020). Ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium ist ebenso wie das zunehmende Lebensalter ein Risikofaktor für das Auftreten einer Anämie bei onkologischen Patienten (Mercadante et al. 2000; Holzner et al. 2002; Natalucci et al. 2021). In diesem Kontext könnte die erhöhte Prävalenz der Anämie in der Studienpopulation (64,0 %) im Vergleich zur Prävalenz von 39,3 % in der European Cancer Anemia Survey (ECAS) mit 14.250 Patienten erklärt werden (Ludwig et al. 2004). Die Patienten der Studienpopulation hatten zum Großteil eine fortgeschrittene Tumorerkrankung, die in 81,3 % der Fälle therapiert wurde, und bei fast zwei Drittel der Patienten lagen Tumorarten mit höheren Prävalenzen von Anämien vor (39,2 % hämatologische Tumoren, 11,0 % Lungenkarzinome und 11,7 % gynäkologische Tumoren) (siehe Tabelle 11 und Abbildung 4). In der ECAS waren zum Studienzeitpunkt etwas mehr als die Hälfte der Patienten nicht in einem Therapiezyklus und der Anteil an hämatologischen Tumorpatienten war mit gerundet 20 % bedeutend niedriger. Im Verlauf der Studie waren 67,9 % der Patienten mindestens einmal anämisch, wobei dieser Anteil bei Chemotherapie auf 75,0 % anstieg (Ludwig et al. 2004). Dies deckte sich wiederum mit der beobachteten Prävalenz in der Studienpopulation. Wie in der Studienpopulation im Durchschnitt auch, hatte ein Großteil der Patienten in der ECAS eine milde Anämie (29,3 %) (Ludwig et al. 2004).

Ähnlich wie in der Studienpopulation konnten auch andere Studien eine Assoziation zwischen dem Hb bzw. der Anämie und der HRQoL nachweisen, sodass auch der Hb-Wert als eine biologische Variable in dem Modell der HRQoL nach Wilson und Cleary (1995) und Rodríguez et al. (2013) angesehen werden kann (siehe Abbildung 11). In verschiedenen Studien mit soliden oder hämatologischen Tumorpatienten konnte eine Assoziation zwischen dem Hb und wiederholt den Skalen physische Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion, Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen und globalem Gesundheitsstatus/ QoL ermittelt werden (Holzner et al. 2002; Wisløff et al. 2005; Fukushima et al. 2019). Das Symptomlevel bei Fatigue und Dyspnoe war beispielsweise erhöht, wenn der Hb niedrig war. (Fukushima et al. 2019). Die oft beeinträchtigte Dimension der physischen Funktion wurde auch in der ECAS mit dem WHO Performance Status gemessen: Patienten mit schlechterer körperlicher

Funktionsfähigkeit bzw. höherem WHO Performance Status hatten häufiger niedrigere Hb-Werte (Ludwig et al. 2004). Neben diesen häufig betroffenen Dimensionen untersuchten Mancuso et al. (2006) die Auswirkung vom Hb auf die kognitive und emotionale Funktion und konnte für seine Population aus 42 älteren Lungenkarzinompatienten bestätigen, dass sich bei einem Anstieg bzw. Abfall der Hb-Werte die kognitive Funktion in der Mini-Mental State Examination (MMSE) und die emotionale Funktion bezüglich einer Depression (Geriatric Depression Scale, GDS) verbesserten bzw. verschlechterten.

Die häufig assoziierten HRQoL-Dimensionen spiegeln insgesamt die Symptome einer Anämie wider, welche neben einer Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit durch Fatigue, Müdigkeit, Schlafstörungen, Schwächegefühl, Herzrasen, Belastungsdyspnoe, Tachykardie, Orthostase-Syndrom, Schwindel und Synkopen auch die emotionale und mentale Funktionsfähigkeit mit Depressionen, Konzentrationsschwäche und Kopfschmerzen beeinflussen (Holzner et al. 2002; Mancuso et al. 2006; Fukushima et al. 2019; Natalucci et al. 2021; Leitlinie Supportive Therapie 2020). Folglich kommt es zu Überschneidungen zwischen den Dimensionen der HRQoL onkologischer Patienten im EORTC QLQ-C30 und den Symptomen bei Anämie. Im krankheitsspezifischen HRQoL-Instrument Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia (FACT – An), welches für onkologische Patienten mit Anämie entwickelt wurde, gibt es neben dem Grundbaustein zum physischen, funktionellen, mentalen bzw. emotionalen und sozialen Wohlbefinden auch eine Subskala zur Anämie mit 13 Fragen bezüglich einer Fatigue-Symptomatik und 7 weiteren Fragen zu Anämie-typischen Problemen (FACIT Group). Vor allem die Fatigue und das physische und funktionelle Wohlbefinden sind die zentralen Probleme der Anämie bei onkologischen Patienten, welche die HRQoL beeinflussen (Wisløff et al. 2005; Rämme Bremberg et al. 2007).

Bei einer milden Anämie, wie sie im Durchschnitt bei der Studienpopulation vorlag, werden diese Symptome der Anämie für gewöhnlich nicht ausgeprägt klinisch apparent, was im Umkehrschluss aber nicht bedeutet, dass die HRQoL nicht negativ durch eine milde Anämie beeinflusst wird (Holzner et al. 2002). Eine große Studie mit 4.382 onkologischen Patienten im Chemotherapiezyklus konnte beispielsweise einen Anstieg der Hb-Werte unter Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) mit einer Verbesserung der QoL in direkten Zusammenhang stellen, wobei dieser Effekt am stärksten bei Hb-Werten im Bereich der milden Anämie (Hb = 11 – 13g/dl) war (Crawford et al. 2002). Aufgrund der potenziellen Risiken (thromboembolische Komplikationen und arterielle Hypertonie) ist eine Therapie mit ESA bei diesen Hb-Werten allerdings nicht zugelassen (Leitlinie Supportive Therapie 2020).

Die Anämie hat multidimensionale Folgen und steht in enger Verbindung mit anderen Einflussfaktoren und Dimensionen der HRQoL (siehe 1.4.2). So scheint die Anämie ein Hauptgrund für die Entwicklung von Tumor-bedingter Fatigue zu sein (Portenoy und Itri 1999) (siehe 1.4.2 und 4.1.3), Fatigue steht aber auch im Zusammenhang mit dem CACS

(siehe 4.2.1). Der die Kachexie definierende Gewichtsverlust verhält sich in einer Studie von Owusu et al. (2015) ebenfalls abhängig von der Anämie; dieser Zusammenhang zwischen Kachexie und Anämie wurde durch weitere Studien bestätigt, welche auch die Asthenie mit in die Interaktion einbeziehen (Fearon et al. 2006; Peixoto da Silva et al. 2020). Darüber hinaus hat die Anämie über eine vermutlich herabgesetzte Oxygenierung der Skelettmuskulatur sowie durch die Fatigue-Symptomatik auch einen negativen Einfluss auf die Muskelkraft und so steigt die HGS mit zunehmenden Hb-Werten an (Penninx et al. 2004; Fukushima et al. 2019). Der Körper versucht mit einer erhöhten Herzfrequenz die Anämie kardiovaskulär zu kompensieren (Mercadante et al. 2000); Raucher haben erhöhte Herzfrequenzen in Ruhe und erhöhte Hb-Werte, sodass eine Anämie hier übersehen werden kann (World Health Organization 2011; Linneberg et al. 2015).

4.2.5 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz im Ruhezustand ist ein kardiovaskulärer Parameter, welcher bei der Studienpopulation im Durchschnitt bei 75 min^{-1} lag (siehe Tabelle 13). In der Allgemeinbevölkerung sowie bei therapienaiven onkologischen Patienten liegt die Herzfrequenz bei den Frauen über der der Männer (Osthega et al. 2011; Anker et al. 2020b; Quer et al. 2020); diese Beobachtung konnte auch für die Studienpopulation gemacht werden (siehe 3.1.4). In Bezug auf die HRQoL liegt die Herzfrequenz in der Gruppe mit niedrigerem SumS in einem signifikant höheren Bereich und zeigt eine negative Korrelation mit der HRQoL: Bei einem Anstieg der Herzfrequenz, verschlechtert sich die HRQoL ($p = 0,001$) (siehe Tabelle 15). In der Adjustierung mit Geschlecht, Alter, Tumorart und Therapiestatus sowie den weiteren Einflussfaktoren zeigte sich eine erhöhte Herzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$ als unabhängiger Prädiktor für eine schlechtere HRQoL ($p = 0,021$) (siehe Tabelle 18).

Die Herzfrequenz – insbesondere die erhöhte Ruheherzfrequenz – hat in den letzten Jahren in wenigen Studien mit onkologischen Patienten Aufmerksamkeit erlangt. Anker et al. (2016) zeigten, dass bei Patienten mit soliden Tumoren (kolorektales Karzinom, NSCLC, Pankreaskarzinom) und einer erhöhten Herzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$ eine Mortalitätssteigerung im Vergleich zu Patienten mit einer Herzfrequenz unterhalb dieses Wertes vorlag. Die Ausschlusskriterien sowie einige Charakteristika des Patientenkollektivs in dieser Studie ähnelten denen der hier vorliegenden Studie bzw. Studienpopulation: In beiden Fällen wurden z. B. Patienten mit akuter Infektion und schweren kardiovaskulären Erkrankungen, inklusive Herzinsuffizienz, ausgeschlossen, das Alter der Patienten lag um die 60 Jahre und es wurden vorwiegend Patienten mit fortgeschrittener maligner Erkrankung eingeschlossen. Interessanterweise entsprach der in der Studie von Anker et al. (2016) gewählte Grenzwert für eine erhöhte Ruheherzfrequenz (75 min^{-1}) in der hier vorliegenden Studienpopulation in etwa dem Mittelwert der Herzfrequenz, sodass 47,7 % der Studienpopulation demnach möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein kürzeres Überleben gehabt haben könnten (siehe Tabelle 13). Während Anker et al. (2016) eine Assoziation zwischen erhöhter Herzfrequenz und Mortalität zeigen konnten, traf dies nach unseren Ergebnissen ebenso für

die HRQoL zu. So konnte für die Studienpopulation gezeigt werden, dass eine Ruheherzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$ ein unabhängiger Prädiktor für schlechtere HRQoL war (siehe 3.3).

In zwei weiteren Studien mit Brustkrebspatienten und therapienaiven Tumorpatienten konnte die Assoziation zwischen der Ruheherzfrequenz und dem Überleben bestätigt werden (Lee et al. 2016; Anker et al. 2020b). Bei Patienten nach kurativer OP eines CRC konnte über einen Follow-up-Zeitraum von durchschnittlich acht Jahren ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv eines fortgeschrittenen Adenoms mit einer erhöhten Ruheherzfrequenz in Verbindung gebracht werden (Anker et al. 2016; Park et al. 2018). In der Studie von Park et al. (2018) zeigte sich allerdings auch, dass die Körperfettmasse Einfluss auf die Herzfrequenz hatte; eine niedrige Körperfettmasse war mit einer niedrigeren Herzfrequenz assoziiert. So bestand bei Patienten mit normaler oder niedriger Körperfettmasse keine signifikante Assoziation zwischen Rezidivrisiko eines fortgeschrittenen Adenoms und erhöhter Ruheherzfrequenz.

Die Herzfrequenzvariabilität konnte mit verschiedenen Symptomen, welche die HRQoL bei Tumorpatienten verschlechtern können, sowie ebenfalls mit der Mortalität assoziiert werden (Cramer et al. 2014); bezüglich der Relation von HRQoL und Ruheherzfrequenz bei maligner Erkrankung liegt bisher keine Datenlage vor. Indirekt kann über Studien zur kardiovaskulären Fitness bei onkologischen Patienten eine Verbesserung der (HR)QoL bei körperlich aktiveren Patienten festgestellt werden, wobei gleichzeitig eine inverse Beziehung zwischen Ruheherzfrequenz und kardiovaskulärem Fitnesszustand vorlag (Manneville et al. 2018; Campbell et al. 2019; Klassen et al. 2020; Tristão Parra et al. 2020; van Roekel et al. 2020). In jedem Fall wird körperliches Kraft- und Ausdauertraining für die gesamte Erkrankungsdauer vor, während und nach der Tumorthherapie empfohlen (Campbell et al. 2019; Klassen et al. 2020).

Für v. a. kardiale Erkrankungen konnte hingegen eine Relation zwischen erhöhter Ruheherzfrequenz und verschlechterter HRQoL festgestellt werden: In der SHIFT-Studie (Systolic Heart treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial) mit 6.505 Patienten aus 37 Ländern wurde der Effekt von einem zur empfohlenen Herzinsuffizienztherapie zusätzlichen Einsatz von Ivabradin bei Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz untersucht (Swedberg et al. 2010). In einer Subanalyse mit 1.944 Patienten konnte hier erstmals durch eine Senkung der Herzfrequenz mittels Ivabradin eine Verbesserung der HRQoL aufgezeigt werden (Ekman et al. 2011). Eine erhöhte Ruheherzfrequenz war in einer kleineren Studie mit 217 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie der stärkste Prädiktor für eine reduzierte HRQoL (Fujita et al. 2012). Der Effekt einer Senkung der Ruheherzfrequenz auf die (HR)QoL konnte für weitere randomisiert, kontrollierte Studien mit Ivabradin aufgezeigt werden: In der deutschen INTENSIFY-Studie (Practical daily effectiveNess and TolERaNce of ivabradine in chronic Systolic heart Failure in GermanY) erbrachte eine Senkung der Ruheherzfrequenz bei einer

chronischen systolischen Herzinsuffizienz eine Steigerung der HRQoL (Zugck et al. 2014). Eine Subanalyse der internationalen SIGNIFY-Studie (Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease) konnte für Patienten mit KHK ohne klinische Herzinsuffizienz eine Verbesserung der Angina-bezogenen QoL im Seattle Angina Questionnaire (SAQ) aufzeigen (Tendera et al. 2016). Weitere Studien mit kardiologischen Patienten (KHK, chronische Herzinsuffizienz) bestätigen diesen Zusammenhang (Volterrani et al. 2011; Werdan et al. 2012; Riccioni et al. 2013a; Riccioni et al. 2013b; Müller-Werdan et al. 2014; Sallam et al. 2016; von Haehling et al. 2021). Für eine Therapie mit Beta-Rezeptor-Blockern konnte bisher keine signifikant positive Auswirkung auf die QoL nachgewiesen werden (Dobre et al. 2007; von Haehling et al. 2021).

Sarocchi et al. (2019) nutzten Ivabradin in einer kleinen kardio-onkologischen Studie mit 30 italienischen Tumorpatienten. Diese Patienten hatten eine Tumorthherapie-bedingte linksventrikuläre Dysfunktion, welche definiert wurde über eine Reduktion der LVEF < 50 %, wenn der Ausgangswert der LVEF ≥ 55 % war, oder, falls zuvor bereits keine normale LVEF vorlag, über eine LVEF-Abnahme von > 10 %. Durch eine Zugabe von Ivabradin zur Standardtherapie mit ACE-Hemmer oder ARB und β-Blocker konnte eine Reduktion der Herzfrequenz erreicht werden, was signifikant mit einem Anstieg der LVEF in Korrelation stand. Zusätzlich verbesserten sich Symptome wie Fatigue und das NYHA-Stadium der Patienten. Die HRQoL war kein Bestandteil der Studie; eine Auswirkung der Reduktion der Ruheherzfrequenz auf die HRQoL kann allerdings in Anbetracht der Studienergebnisse bei Herzinsuffizienz ohne onkologischen Kontext auch bei der Therapie von Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion unterstellt werden. In der Studienpopulation hatten Patienten mit einem symptomatischen NYHA Stadium (≥ 2) dreimal wahrscheinlicher eine signifikant schlechtere HRQoL im Vergleich zu asymptomatischen Patienten (OR = 3,062; p = 0,002) (siehe Tabelle 16). Das könnte die Hypothese, dass Beobachtungen bei Herzinsuffizienzpatienten ohne maligne Erkrankung eine Relevanz für onkologische Patienten haben, unterstützen.

Anker et al. (2021) stellten die Hypothese auf, dass eine fortgeschrittene Tumorerkrankung auch ein Herzinsuffizienz-Syndrom ist. Begründet wurde diese Hypothese damit, dass ein klinisches Syndrom ähnlich der Herzinsuffizienz sowie eine höhere Prävalenz von klinisch bedeutsamen Arrhythmien unabhängig von der Kardiotoxizität der Tumorthherapie bei Patienten mit fortgeschrittener maligner Erkrankung auftreten. Ein Grund für diesen Zusammenhang könnte ein bei der Sarkopenie auftretender kardialer Muskelschwund sein (siehe 4.2.1), welcher zu einer degenerativen Kardiomyopathie („cardiac wasting-associated cardiomyopathy“) führen könnte. Therapiekonzepte der Herzinsuffizienz sollen v.a. bei Tumorpatienten mit Kurzatmigkeit und Stauungszeichen die körperliche Funktionsfähigkeit und QoL verbessern können (Anker et al. 2021). Bereits in einer früheren Publikation beschrieben Anker et al. (2018) die Gemeinsamkeiten von Tumorerkrankung und Herzinsuffizienz: Neben ähnlichen Symptomen (Fatigue, Dyspnoe, Kachexie, Sarkopenie,

Ödeme) und der Häufung von linksventrikulärer Dysfunktion unter Tumorthherapie, könnte eine Tachykardie in beiden Erkrankungen einen erhöhten metabolischen Grundumsatz mit u. a. daraus resultierender Sarkopenie bedingen.

Die potenziell durch die Tumorthherapie ausgelöste Komorbidität der klinisch apparenten kardialen Dysfunktion wurde durch die Selektion der Patienten nach den Ausschlusskriterien (symptomatische Herzinsuffizienz und schwere kardiovaskuläre Erkrankungen) weitgehend ausgeschlossen (siehe Tabelle 1) und bei 96 % der Patienten wurde eine LVEF \geq 55 % beobachtet (siehe Tabelle 13). Dennoch kann eine kardiale Dysfunktion im Anfangsstadium, welche asymptomatisch verläuft, bei einem Teil der Patienten bereits vorliegen. So wird bei der Herzinsuffizienz Grad 1 nach der CTCAE eine Erhöhung der kardialen Biomarker oder eine Veränderung der kardialen Bildgebung für die Diagnose genutzt (Bloom et al. 2016; U.S. Department of Health and Human Services et al. 2017). In der Studienpopulation hatten 23,6 % der Patienten ein erhöhtes hs Troponin T und 63,6 % ein erhöhtes NT-proBNP; beide Biomarker waren signifikant höher bzw. lagen häufiger über dem Grenzwert bei hämatologischen Tumoren im Vergleich zu soliden Tumoren (siehe Tabelle 12 und Tabelle 14). Sowohl hs Troponin T als auch NT-proBNP zeigten ihrerseits eine signifikant negative Assoziation zur HRQoL auf (siehe Tabelle 15).

Studien mit therapie-naiven Tumorpatienten zeigten, dass die kardialen Biomarker Troponin T und NT-proBNP mit zunehmendem Tumorstadium ansteigen und unabhängige signifikante Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität sind (Pavo et al. 2015). Höhere Level dieser kardialen Biomarker liegen auch bei Patienten mit höherer Ruheherzfrequenz vor (Anker et al. 2020b). Laut den Autoren könnten so sowohl die kardialen Biomarker, als auch die Ruheherzfrequenz bei onkologischen Patienten Prädiktoren für eine anfängliche kardiale Dysfunktion sein (Pavo et al. 2015; Anker et al. 2020b). Erhöhte kardiale Biomarker konnten in einer retrospektiven Studie einer kardio-onkologischen Ambulanz auch die Kardiotoxizität infolge der Tumorthherapie mit hoher Spezifität vorhersagen (Hinrichs et al. 2020). Es wäre folglich möglich, dass ein Teil der Patienten der Studienpopulation bereits eine Herzinsuffizienz Grad 1 nach der CTCAE hatte. Analog der Hypothese von Anker et al. (2021) würde so das Ergebnis bei der Studienpopulation, dass die Herzfrequenz ein unabhängiger Prädiktor für schlechtere HRQoL war, mit den Ergebnissen bei Studien mit Herzinsuffizienzpatienten vergleichbar.

Eine Erklärung der Assoziation zwischen einer Ruheherzfrequenz \geq 75 min^{-1} und schlechterer HRQoL könnte in der Pathophysiologie der erhöhten Herzfrequenz begründet sein: Eine erhöhte Herzfrequenz ist Zeichen einer verstärkten Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Ceconi et al. 2011; Anker et al. 2018). Verschiedene Ursachen können diese Aktivierung begründen: Nebenwirkungen der Chemotherapie (u. a. Ödeme, Thromboembolien, Ischämie und Herzinsuffizienz) und thorakaler Strahlentherapie (u. a. KHK, Herzinsuffizienz und Herzklappenerkrankungen), aber auch Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, psychologischer Disstress (Angst und Depression), Anämie, Fieber,

Toxine (u. a. Alkohol, Rauchen und Koffein) und einige Medikamente (u. a. Schilddrüsenhormone, Katecholamine und Antidepressiva) können mit einem Anstieg der Ruheherzfrequenz assoziiert werden (Möltner et al. 1990; Yeh et al. 2004; Tousignant-Laflamme et al. 2005; Cook et al. 2006; Khawam et al. 2006; Yeh 2006; Ohira et al. 2008; Verrier und Tan 2009; Linneberg et al. 2015).

Schmerzen und Übelkeit und Erbrechen stellten bei der Studienpopulation klinisch wichtige Probleme dar und die emotionale Funktion war bei den Patienten klinisch relevant beeinflusst (siehe 4.1.2 und 4.1.3). Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie emotionale Funktion wurden mit anderen Symptom- und Funktionsskalen im SumS summiert, sodass sie im adjustierten Modell Teil der HRQoL waren (siehe Tabelle 2 und Tabelle 18). Da nur 18,7 % der Patienten therapienaiv waren (siehe Tabelle 11), ist davon auszugehen, dass bei einem Großteil der Patienten bereits eine Anpassung an die veränderte Lebenssituation mit der chronischen Tumorerkrankung begonnen hat (siehe 1.4.1 und 4.1.2). Ein akuter emotionaler Distress, wie bei einer neuen Diagnose und bevorstehenden ersten Tumorthherapie, kann als Confounder der Herzfrequenz also vernachlässigt werden. Im Umkehrschluss bedeutet dies aber auch, dass bei einem Großteil der Patienten Chemo- und/oder Strahlentherapie eine Erhöhung der Herzfrequenz bedingt haben konnten. 15,2 % bzw. 11 % der Studienpopulation hatten L-Thyroxin bzw. Antidepressiva in der Dauermedikation. 24,1 % der Studienpopulation gaben bei Studieneinschluss an Raucher zu sein (siehe Tabelle 11). Insgesamt bestand in der Studienpopulation folglich auch die Möglichkeit, dass sekundäre Ursachen für eine gesteigerte Herzfrequenz vorlagen. Bevor eine erhöhte Ruheherzfrequenz medikamentös gesenkt wird, sollten diese sekundären Ursachen ausgeschlossen werden (Cook et al. 2006).

Weitere kardio-onkologische Studien mit der Hypothese einer Assoziation zwischen (Senkung der) Ruheherzfrequenz und (Verbesserung der) HRQoL sind notwendig, um die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zu bestätigen. Dabei sollten Confounder wie kardiovaskulärer Fitnesszustand, Erkrankungsstadium, Distress, Dauermedikation und aktuelle Therapie in einer Adjustierung mitberücksichtigt werden (Tristão Parra et al. 2020). Es kann aber bereits angenommen werden, dass eine erhöhte Herzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$ eine biologische Variable im Modell der Abbildung 11 darstellt, welche in gegenseitiger Beeinflussung mit dem Symptom- und Funktionsstatus die allgemeine Gesundheitswahrnehmung und letztlich die HRQoL moduliert.

4.3 Potenzielle therapeutische Optionen

Die in dieser Studienpopulation bestimmten Einflussfaktoren auf die HRQoL bei onkologischen Patienten sind – wie schon mehrfach beschrieben – alle miteinander vernetzt. So ist nicht verwunderlich, dass ein multidimensionaler Therapieansatz notwendig ist, um über Verbesserung der Einflussfaktoren die HRQoL positiv zu beeinflussen.

Bei einer Prä-Kachexie bzw. Kachexie könnte eine Kombination aus medikamentöser und nicht-medikamentöser Ernährungsunterstützung, Physiotherapie, Therapie der Anämie und systemischen Inflammation sowie psychosoziale Unterstützung die HRQoL, aber auch z. T. das Überleben verbessern (Argilés et al. 2012; Wallengren et al. 2013; Baldwin 2015; Cooper et al. 2015; Tarricone et al. 2016; Arends et al. 2017). Dies sollte frühzeitig, am besten schon bei der Diagnosestellung begonnen werden.

Auch bei der (Prä-)Sarkopenie ist eine frühzeitige Therapieeinleitung wichtig, um Auswirkungen auf die Mortalität und HRQoL zu verhindern oder zumindest zu verzögern (Cruz-Jentoft et al. 2019). Eine Gewichtszunahme allein reicht allerdings nicht aus, um den Verlust der Muskelmasse zu kompensieren, da zum Großteil der Anteil des Fettgewebes dabei erhöht wird. Dies stellt sogar eine der Hauptursachen für sarkopenisches Übergewicht dar (Morley et al. 2014). Eine bessere Methode um die Muskelmasse und -kraft zu erhöhen ist das Krafttraining, begleitet von Ausdauertraining sowie Vitamin D-Einnahme und erhöhter Proteinzufuhr (Morley et al. 2014). Eine internationale multidisziplinäre Zusammenkunft verschiedener Organisationen initiiert vom American College of Sports Medicine (ACSM) empfiehlt zur Verbesserung der HRQoL bei onkologischen Patienten ein kombiniertes Training aus moderatem Kraft- und Ausdauersport zwei- bis dreimal pro Woche für mindestens je 30 Minuten und über wenigstens 12 Wochen während und nach der Therapie der Tumorerkrankung (Campbell et al. 2019). Die HGS kann in diesem Zusammenhang als möglicher neuer Parameter in die routinemäßige Erfassung der Vitalzeichen mit aufgenommen werden, um deren Aussage bezüglich der Muskelkraft, HRQoL, Multimorbidität und Mortalität miterfassen zu können (Bohannon 2015).

Auch wenn die Anämie adjustiert kein unabhängiger Prädiktor für eine schlechtere HRQoL darstellte, zeigte sich dennoch eine Tendenz (siehe 3.3), welche aufgrund der Studienlage nicht ignoriert werden sollte. Je nach Anämieform (ACD oder Tumorthherapie-induzierte Anämie) und zusätzlichen Ursachen der Anämie (Eisenmangel, Blutungen, Vitamin B12- und Folsäuremangel, Hämolyse) sollte eine entsprechende Therapie der Anämie bei symptomatischen Patienten eingeleitet werden. Therapieoptionen sind die ESA, eine Eisensubstitution und Bluttransfusion, verschiedene Nahrungsergänzungen und anti-inflammatorische Therapien. Auch hier wird ein regelmäßiges körperliches Training empfohlen (Natalucci et al. 2021).

Die QoL war eine Zielvariable in mehreren Interventionsstudien mit ESA, welche bei der symptomatischen Tumor- bzw. genauer Chemotherapie-induzierten Anämie derzeit bei einem Hb-Wert ≤ 10 g/dl eingesetzt werden. In diesen Studien konnte häufig eine statistische, aber nicht klinisch relevante Verbesserung der QoL durch einen ESA-bedingten Anstieg der Hb-Werte gezeigt werden. In der „Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen PatientInnen“ wird im Gesamten eine unzureichende Evidenz für eine Verbesserung der QoL durch ESA statuiert. Ähnliches gilt für die Therapie mit Eisensubstitution und der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (Leitlinie Supportive

Therapie 2020). Zukünftig sollte die (HR)QoL somit vermehrt zur Zielvariable von Interventionsstudien zur Therapie von Anämie bei onkologischen Patienten genutzt werden, um diesen Einflussfaktor therapieren zu können.

In Zukunft kann die Ruheherzfrequenz als kardiovaskulärer Risikofaktor von onkologischen Patienten einen neuen Ansatz für die Verbesserung der HRQoL bieten. Ivabradin sowie erneut Kraft- und Ausdauertraining wären dann mögliche Therapiestrategien; β -Blocker scheinen bezüglich der HRQoL keine Verbesserung zu bringen (Dobre et al. 2007; Zugck et al. 2014; Anker et al. 2016; Sarocchi et al. 2019; Klassen et al. 2020; von Haehling et al. 2021).

4.4 Limitationen

Eine Limitation für die Bewertung der emotionalen Funktion und der HRQoL insgesamt war, dass Disstress über die emotionale Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 hinaus nicht erfasst wurde. Dies beschränkte die Aussage über eine mögliche Beeinflussung der HRQoL durch den Disstress. Eine zusätzliche Erfassung von Erkrankungen aus dem Spektrum „Disstress“, wie z. B. Depressionen sowie Angst und Panikstörungen, ist für zukünftige Auswertungen bezüglich der HRQoL wünschenswert.

Bei der Studienpopulation bestand eine Heterogenität, welche zum einen an der Vielzahl der Tumorentitäten und zum anderen in den verschiedenen Zeitpunkten im Erkrankungs- und Therapieverlauf lag. Unter den nicht Therapie-naiven Patienten wurden aufgrund der heterogenen Tumorentitäten u. A. verschiedene Chemotherapien zum Zeitpunkt der Studie oder in vorherigen Therapielinien verabreicht. Die vorliegende Studie zielte allerdings darauf ab, die HRQoL von Tumorpatienten allgemein zu bewerten und mit kardiologischen und metabolischen Einflussfaktoren in Beziehung zu setzen. Eine Bewertung im Kontext möglicher Kardiotoxizität der Therapien wurde so nicht vorgenommen.

Ein gewisser Selektionsbias im Sinne von einem Großteil an Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen und gutem objektivem KPS ist den Ausschlusskriterien geschuldet. Diese waren allerdings notwendig, um Confounder für Parameter wie der Herzfrequenz (z. B. Vorhofflimmern) und kardialen Biomarkern (z. B. schwere kardiovaskuläre Erkrankungen) auszuschließen.

Bezüglich der Aussagekraft der Kachexie bzw. Sarkopenie wäre eine Messung der Körperzusammensetzung nützlich gewesen, um durch Bestimmung des ASMI ein sarkopenisches Übergewicht und/ oder eine Kachexie trotz z. B. Flüssigkeitsretentionen zu erkennen. Die dafür notwendigen Untersuchungen (Dual Energy X-ray Absorptiometry, CT, MRT) wurden bei der Studienpopulation aufgrund eines damit verbundenen hohen Aufwands, z. T. einer Strahlenexposition und letztendlich auch hohen Kosten nicht durchgeführt.

5 Zusammenfassung

Bereits aktuell leben 5 % der deutschen Bevölkerung mit der Diagnose einer malignen Erkrankung, welche durch erhöhte Überlebensraten immer mehr den Verlauf einer chronischen Erkrankung annimmt. Die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität erlangt in der Behandlung und Betreuung dieser Patienten immer mehr an Bedeutung. Die Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei onkologischen Patienten ist nicht Ursache eines einzelnen Einflussfaktors, sondern vielmehr besteht ein Zusammenspiel vieler Faktoren. Im klinischen Alltag fehlt es an möglichen Ansatzpunkten bei dieser Vielzahl an Einflussfaktoren, um eine erfasste Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verbessern. Ziel dieser Arbeit war es, (kardiovaskuläre) Ansatzpunkte zu identifizieren.

In der hier vorgestellten Studie wurde bei 283 Patienten ein Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgewertet (European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)). Für dessen Auswertung wurde ein zusammenfassender Summary Score aus Funktionsskalen und Symptomskalen für die Aussage über die gesundheitsbezogene Lebensqualität gebildet. Zeitgleich wurden bei den Patienten bei Einschluss Anamnese, klinische Untersuchung, verschiedene Laboruntersuchungen und apparative Diagnostik (Ruhe-Elektrokardiogramm, Handkraft-Messung und Echokardiographie) durchgeführt. Die eingeschlossenen Patienten hatten sowohl solide als auch hämatologische maligne Erkrankungen verschiedener Entitäten; zum letzten Follow-up drei Jahre nach Studienbeginn waren bereits mehr als ein Drittel der Patienten verstorben.

In der hier vorgestellten Studienpopulation, welche aus Patienten mit zum Großteil fortgeschrittenen Tumorerkrankungen bestand, lag eine im Vergleich zur Normalbevölkerung klinisch relevant verschlechterte gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Die Patienten sahen sich insgesamt in ihrer Rollenfunktion, sozialen, physischen und emotionalen Funktion bedeutend eingeschränkt und gaben eine klinisch relevant erhöhte Symptomlast für Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust, Schmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen an. Vergleichbare Reduktionen gab es in anderen Studien mit onkologischen Patienten, sodass die Studienpopulation hier als repräsentativ angenommen werden konnte.

Neben dem nicht beeinflussbaren Faktor Alter stellten sich vier potenziell modifizierbare (kardiovaskuläre) Ansatzpunkte heraus, welche im Zusammenspiel untereinander und mit weiteren Faktoren Prädiktoren für eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität darstellten:

Das Vorliegen einer Kachexie verdoppelte die Wahrscheinlichkeit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen auf den Median des Summary Scores aus dem zugrundeliegenden Fragebogen. Es zeigte sich, dass eine Gewichtsabnahme mit Verschlechterung ebendieser korreliert.

Die Handkraft ist ebenfalls ein Ansatzpunkt für die Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. So könnte ein Anstieg der Handkraft zu einer Verbesserung ebendieser führen. Eine derartige Assoziation zwischen schwacher Handkraft und schlechterer Lebensqualität konnte bisher nur in wenigen Studien mit onkologischen Patienten gezeigt werden. Unterschreitet die Handkraft geschlechterspezifische Grenzwerte, gilt eine Sarkopenie als wahrscheinlich. Eine Sarkopenie, unabhängig von der Ursache, ist ein bekannter starker Prädiktor für ein schlechteres Outcome hinsichtlich Mortalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Das Vorhandensein einer Anämie in der Studienpopulation konnte eine beinahe doppelt so große Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität begründen. Verschiedene Studien konnten eine Beziehung zwischen steigenden Hämoglobinwerten und Verbesserung der Lebensqualität nachweisen und auch in der Studienpopulation liegt eine derartige positive Korrelation vor.

Eine erhöhte Herzfrequenz, insbesondere $\geq 75 \text{ min}^{-1}$, ist ein unabhängiger Prädiktor für eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität. In vergleichbaren Studien war bereits eine Steigerung der Mortalität bei einem Anstieg über diesen Schwellenwert bekannt; der Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Lebensqualität bei Tumorpatienten ist bisher nicht untersucht. Bekannt ist, dass eine Verbesserung der kardiovaskulären Fitness zu einer Senkung der Herzfrequenz sowie einer Verbesserung der Lebensqualität von onkologischen Patienten führt. Diese Studien zeigen somit eine indirekte Assoziation sowie eine mögliche Therapiestrategie auf, wobei letztere auch für die Kachexie, Sarkopenie und Anämie zutrifft.

Insgesamt konnten für die Studie das Vorhandensein von Kachexie, die Handkraft und eine erhöhte Herzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$ sowie im Kontext auch das Hämoglobin als wichtige, beeinflussbare Ansatzpunkte für eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei onkologischen Patienten identifiziert werden. Wie diese Einflussfaktoren optimiert werden können, sollte Bestandteil zukünftiger Studien sein.

6 Anhang

Tabelle A.1: Gegenüberstellung des KPS und ECOG-PS

Karnofsky Performance Status		ECOG-WHO-Zubrod Performance Status Scale	
Grad	Beschreibung	Grad	Beschreibung
100	Normale Alltagsaktivitäten möglich; keine Einschränkungen oder Krankheitszeichen.	0	Normal; Aktivität ohne Einschränkungen wie vor der Erkrankung möglich.
90	Normale Alltagsaktivitäten möglich; geringe Anzeichen oder Symptome der Erkrankung.		
80	Normale Alltagsaktivitäten mit Anstrengung möglich; einige Anzeichen oder Symptome der Erkrankung.	1	Ambulant; Selbstversorgung möglich, Einschränkungen bei anstrengenden körperlichen Aktivitäten, leichte Haus- oder Büroarbeit möglich.
70	Selbstversorgung möglich; normale Alltagsaktivitäten oder körperliche Anstrengungen nicht möglich.		
60	Gelegentliche Hilfestellungen notwendig, aber in großen Teilen Selbstversorgung möglich.	2	Ambulant; tagsüber mehr als 50 % der Zeit mobil; Selbstversorgung möglich; nicht arbeitsfähig.
50	Vermehrte Hilfestellung und regelmäßige medizinische Versorgung notwendig.		
40	Pflegebedürftig; benötigt spezielle Versorgung und Hilfestellung.	3	Pflegebedürftig; ≥ 50 % der Zeit bettlägerig; Selbstversorgung nur in begrenztem Ausmaß möglich.
30	Schwer pflegebedürftig; Hospitalisation indiziert, aber kein nahe bevorstehender Tod.		
20	Schwer krank; Hospitalisation und aktive supportive Therapie notwendig.	4	Bettlägerig, stationäre Behandlung erforderlich; keine Selbstversorgung möglich.
10	Moribund, im Sterbeprozess befindlich.		
0	Tod	5	Tod

Gegenüberstellender Vergleich der beiden in der Onkologie geläufigen Messinstrumente Karnofsky Performance Status (KPS) und European Cooperative Oncology Group(ECOG)-WHO-Zubrod Performance Status Scale (ECOG-PS) mit Beschreibung der Bedeutung der einzelnen Grade (Zubrod et al. 1960; Oken et al. 1982; Prasad et al. 2018; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; ECOG-ACRIN Cancer Research Group).

Tabelle A.2: Vergleich der Studienpopulation mit der Normalbevölkerung und onkologischen Vergleichspopulationen

Skalen	TCI	Studienpopulation (n = 283)	Deutsche Normal- bevölkerung	Δ SP - NB	Hinz et al. (2018)	Δ SP - Hinz	Δ Hinz - NB	Daly et al. (2020a)	Δ SP - Daly
Globaler Gesundheitsstatus/ QoL (QL)		49,53 \pm 22,52	67,0 \pm 21,8	-17,47	56,1 \pm 22,9	-6,57	-10,9	60,6 \pm 24,1	-11,07
Funktionsskalen									
Physische Funktion (PF)	83	66,20 \pm 27,48	82,8 \pm 21,2	-16,6	70,6 \pm 23,7	-4,40	-12,2	68,4 \pm 26,2	-2,20
Rollenfunktion (RF)	58	52,59 \pm 35,94	80,8 \pm 27,2	-28,21	56,5 \pm 35,0	-3,91	-24,3	59,4 \pm 35,8	-6,81
Kognitive Funktion (CF)	75	76,80 \pm 25,76	83,9 \pm 22,7	-7,1	75,6 \pm 26,7	1,20	-8,3	79,2 \pm 24,7	-2,40
Emotionale Funktion (EF)	71	63,19 \pm 28,18	73,9 \pm 24,7	-10,71	64,7 \pm 26,3	-1,51	-9,2	79,4 \pm 22,7	-16,21
Soziale Funktion (SF)	58	55,89 \pm 33,75	84,8 \pm 25,5	-28,91	61,2 \pm 33,1	-5,31	-23,6	66,0 \pm 31,9	-10,11
Symptomskalen									
Fatigue (FA)	39	49,00 \pm 28,65	31,5 \pm 27,2	+17,5	47,7 \pm 30,4	1,30	16,2	42,3 \pm 28,6	6,70
Übelkeit und Erbrechen (NV)	8	11,90 \pm 19,76	6,0 \pm 17,2	+5,9	11,2 \pm 22,0	0,70	5,2	13,6 \pm 21,5	-1,70
Schmerzen (PA)	25	32,39 \pm 33,44	27,6 \pm 30,9	+4,79	32,9 \pm 33,9	-0,51	5,3	25,3 \pm 31,3	7,09
Dyspnoe (DY)	17	32,51 \pm 34,66	18,7 \pm 27,3	+13,81	26,6 \pm 33,0	5,91	7,9	24,3 \pm 32,1	8,21
Schlafstörungen (SL)	50	37,22 \pm 33,33	27,6 \pm 33,1	+9,62	43,1 \pm 37,5	-5,88	15,5	28,6 \pm 33,6	8,62
Appetitverlust (AP)	50	32,39 \pm 36,91	10,1 \pm 23,3	+22,29	21,7 \pm 32,8	10,69	11,6	27,3 \pm 33,7	5,09
Obstipation (CO)	50	16,37 \pm 29,76	9,6 \pm 22,3	+6,77	14,8 \pm 28,8	1,57	5,2	21,0 \pm 30,4	-4,63
Diarrhoe (DI)	17	15,67 \pm 28,66	10,4 \pm 22,7	+5,27	15,0 \pm 28,3	0,67	4,6	12,3 \pm 23,8	3,37
Finanzielle Auswirkungen (FI)	17	22,22 \pm 30,72	11,3 \pm 25,0	+10,92	27,9 \pm 34,9	-5,68	16,6		
QLQ-C30 Summary Score (SumS)		68,25 \pm 19,55	81,9 \pm 26,3	-13,65	70,4 \pm 19,3	-2,15	-11,50	73,8 \pm 18,1	-5,55

TCI = Threshold for clinical importance = Schwellenwerte für klinische Bedeutsamkeit nach Giesinger et al. (2020): Werte oberhalb (Symptomskalen) oder unterhalb (Funktionsskalen) der TCIs zeigen klinisch wichtige Probleme/ Symptome auf; deutsche Normalbevölkerung nach Nolte et al. (2020) (n = 1006); Werteangabe in Mittelwert \pm Standardabweichung; Δ = Differenz der Skalenwerte zwischen Studienpopulation (SP) und Referenzwerten der deutschen Normalbevölkerung (NB) oder der jeweiligen onkologischen Vergleichsgruppen (Hinz, Daly) (siehe 4.1.1) (klinisch relevante Differenzen nach Osoba et al. (1998) bei ≥ 10 Punkten; $\Delta > 10 < 20$ = moderater Unterschied; $\Delta > 20$ = sehr großer Unterschied).



GERMAN

EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

Ihr Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Abbildung A.1: EORTC QLQ-C30, Version 3.0, Seite 1. Genutzter Fragebogen für die Erhebung der HRQoL bei der onkologischen Studienpopulation (EORTC Quality of Life Group 1995). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von der EORTC Quality of Life Group

GERMAN						
Während der letzten Woche:	Überhaupt					
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr		
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4		
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4		
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4		
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. auf Zeitunglesen oder Fernsehen?	1	2	3	4		
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4		
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4		
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4		
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4		
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4		
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4		
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Zusammensein</u> oder Ihre <u>gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4		
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4		
 Bitte kreisen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 ein, die am besten auf Sie zutrifft:						
29. Wie würden Sie insgesamt Ihren <u>Gesundheitszustand</u> während der letzten Woche einschätzen?						
1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht			ausgezeichnet			
30. Wie würden Sie insgesamt Ihre <u>Lebensqualität</u> während der letzten Woche einschätzen?						
1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht			ausgezeichnet			

Abbildung A.2: EORTC QLQ-C30, Version 3.0, Seite 2. Genutzter Fragebogen für die Erhebung der HRQoL bei der onkologischen Studienpopulation (EORTC Quality of Life Group 1995). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von der EORTC Quality of Life Group.

7 Literaturverzeichnis

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI* 85, 365–376
- Abernethy AP, Shelby-James T, Fazekas BS, Woods D, Currow DC (2005): The Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS) scale: a revised scale for contemporary palliative care clinical practice [ISRCTN81117481]. *BMC Palliat Care* 4, 7
- Agarwal JP, Chakraborty S, Laskar SG, Mummudi N, Patil VM, Prabhash K, Noronha V, Purandare N, Joshi A, Tandon S, et al. (2017): Prognostic value of a patient-reported functional score versus physician-reported Karnofsky Performance Status Score in brain metastases. *Ecancermedicalsecience* 11, 779
- Anker MS, Ebner N, Hildebrandt B, Springer J, Sinn M, Riess H, Anker SD, Landmesser U, Haverkamp W, von Haehling S (2016): Resting heart rate is an independent predictor of death in patients with colorectal, pancreatic, and non-small cell lung cancer: results of a prospective cardiovascular long-term study. *Eur J Heart Fail* 18, 1524–1534
- Anker MS, von Haehling S von, Landmesser U, Coats AJS, Anker SD (2018): Cancer and heart failure—more than meets the eye: common risk factors and comorbidities. *Eur J Heart Fail* 20, 1382–1384
- Anker MS, Hadzibegovic S, von Haehling S (2020a): Effekte des Tumors auf Herz und Kreislauf. *Internist (Berl)* 61, 1120–1124
- Anker MS, Frey MK, Goliash G, Bartko PE, Prausmüller S, Gisslinger H, Kornek G, Strunk G, Raderer M, Zielinski C, et al. (2020b): Increased resting heart rate and prognosis in treatment-naïve unselected cancer patients: results from a prospective observational study. *Eur J Heart Fail* 22, 1230–1238
- Anker MS, Sanz AP, Zamorano JL, Mehra MR, Butler J, Riess H, Coats AJS, Anker SD (2021): Advanced cancer is also a heart failure syndrome: a hypothesis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 12, 533–537
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, et al. (2017): ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 36, 11–48
- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Costelli P, Penna F (2012): Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 3, 73–76
- Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ (2014): Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer* 14, 754–762

- Arndt V, Merx H, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H (2006): Restrictions in quality of life in colorectal cancer patients over three years after diagnosis: A population based study. *Eur J Cancer* 42, 1848–1857
- Arndt V, Koch-Gallenkamp L, Jansen L, Bertram H, Eberle A, Holleczeck B, Schmid-Höpfner S, Waldmann A, Zeissig SR, Brenner H (2017): Quality of life in long-term and very long-term cancer survivors versus population controls in Germany. *Acta Oncol* 56, 190–197
- Arrieta O, Luvían-Morales J, Turcott JG, Oñate-Ocaña LF (2018): Quality of life and anorexia/cachexia in lung cancer: validation of the Spanish version of the FAACT instrument. *Qual Life Res* 27, 2709–2718
- Baldwin C (2015): The effectiveness of nutritional interventions in malnutrition and cachexia. *Proc Nutr Soc* 74, 397–404
- Barkhudaryan A, Scherbakov N, Springer J, Doehner W (2017): Cardiac muscle wasting in individuals with cancer cachexia. *ESC Heart Fail* 4, 458–467
- Beudart C, Biver E, Reginster J-Y, Rizzoli R, Rolland Y, Bautmans I, Petermans J, Gillain S, Buckinx F, Van Beveren J, et al. (2015): Development of a self-administrated quality of life questionnaire for sarcopenia in elderly subjects: the SarQoL. *Age Ageing* 44, 960–966
- Beudart C, Reginster J-Y, Geerinck A, Locquet M, Bruyère O (2017): Current review of the SarQoL®: a health-related quality of life questionnaire specific to sarcopenia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 17, 335–341
- Beckmann I-A, Ruffler J-U, Hübner J, Schmidt T: Der blaue Ratgeber: Fatigue - Chronische Müdigkeit bei Krebs. Stiftung Deutsche Krebshilfe 2017
- Belachew AA, Reyes ME, Ye Y, Raju GS, Rodriguez MA, Wu X, Hildebrandt MAT (2020): Patterns of racial/ethnic disparities in baseline health-related quality of life and relationship with overall survival in patients with colorectal cancer. *Qual Life Res* 29, 2977–2986
- Bender R, Lange S (2007): Was ist der p-Wert? *Dtsch med Wochenschr* 132, e15–e16
- Bender R, Ziegler A, Lange S (2007a): Logistische Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 132, e33–e35
- Bender R, Ziegler A, Lange S (2007b): Multiple Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 132, e30–e32
- Bender R, Lange S, Ziegler A (2007c): Wichtige Signifikanztests. *Dtsch med Wochenschr* 132, e24–e25
- Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J (2006): Delayed Nausea and Vomiting Continue to Reduce Patients' Quality of Life After Highly and Moderately Emetogenic Chemotherapy Despite Antiemetic Treatment. *J Clin Oncol* 24, 4472–4478

- Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, Skopicki H, Lenihan DJ, Gheorghiade M, Lyon AR, Butler J (2016): Cancer Therapy–Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure. *Circ Heart Fail* 9, e002661
- Blum D, Stene GB, Solheim TS, Fayers P, Hjermsstad MJ, Baracos VE, Fearon K, Strasser F, Kaasa S, on behalf of Euro-Impact (2014): Validation of the Consensus-Definition for Cancer Cachexia and evaluation of a classification model—a study based on data from an international multicentre project (EPCRC-CSA). *Ann Oncol* 25, 1635–1642
- Bohannon RW (2015): Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 18, 465–470
- Bottomley A, Aaronson NK (2007): International Perspective on Health-Related Quality-of-Life Research in Cancer Clinical Trials: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol* 25, 5082–5086
- Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK (2009): Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors’ reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv* 3, 223
- Bray VJ, Dhillon HM, Vardy JL (2018): Systematic review of self-reported cognitive function in cancer patients following chemotherapy treatment. *J Cancer Surviv* 12, 537–559
- Bruera E (1997): ABC of palliative care: Anorexia, cachexia, and nutrition. *BMJ* 315, 1219
- Buck T, Breithardt O-A, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, et al. (2009): Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl* 4, 3–51
- Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, Zucker DS, Matthews CE, Ligibel JA, Gerber LH, et al. (2019): Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc* 51, 2375–2390
- Ceconi C, Guardigli G, Rizzo P, Francolini G, Ferrari R (2011): The heart rate story. *Eur Heart J Suppl* 13, C4–C13
- Centers for Disease Control and Prevention: Measuring Healthy Days. CDC, Atlanta 2000
- Cohen J: Statistical power analysis for the Behavioral Sciences. 2. Auflage; Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale 1988
- Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM (2006): High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 27, 2387–2393
- Cooper C, Burden ST, Cheng H, Molassiotis A (2015): Understanding and managing cancer-related weight loss and anorexia: insights from a systematic review of qualitative research. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 6, 99–111

- Cramer L, Hildebrandt B, Kung T, Wichmann K, Springer J, Doehner W, Sandek A, Valentova M, Stojakovic T, Scharnagl H, et al. (2014): Cardiovascular Function and Predictors of Exercise Capacity in Patients With Colorectal Cancer. *J Am Coll Cardiol* 64, 1310–1319
- Crawford J, Cella D, Cleeland CS, Cremieux P-Y, Demetri GD, Sarokhan BJ, Slavin MB, Glaspy JA (2002): Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 95, 888–895
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel J-P, Rolland Y, Schneider SM, et al. (2010): Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39, 412–423
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, et al. (2019): Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 48, 16–31
- Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Miaskowski C, Scherr SL, Portenoy RK, Vogelzang NJ (2000): Impact of Cancer-Related Fatigue on the Lives of Patients: New Findings From the Fatigue Coalition. *Oncologist* 5, 353–360
- Daly LE, Dolan RD, Power DG, Bhuachalla ÉN, Sim W, Cushen SJ, Fallon M, Simmons C, McMillan DC, Laird BJ, Ryan AM (2020a): Determinants of quality of life in patients with incurable cancer. *Cancer* 126, 2872–2882
- Daly LE, Dolan RD, Power DG, Bhuachalla ÉN, Sim W, Fallon M, Cushen SJ, Simmons C, McMillan DC, Laird BJ, Ryan AM (2020b): The relationship between the BMI-adjusted weight loss grading system and quality of life in patients with incurable cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 11, 160–168
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V./ECOG – WHO – Zubrod Performance Status Scale. Wissensdatenbank für Onkologie und Hämatologie.
<https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/allgemeinzustand/ECOG%20-2.pdf>; abgerufen am 28.03.2021
- Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (2017): Schlafstörungen bei Krebspatienten.
<https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/nebenwirkungen-der-therapie/schlafstoerungen-bei-krebspatienten.html>; abgerufen am 18.02.2021
- Dobre D, van Jaarsveld CHM, deJongste MJL, Ruskamp FMH, Ranchor AV (2007): The effect of beta-blocker therapy on quality of life in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16, 152–159
- Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, Der G, Gale CR, Inskip HM, Jagger C, et al. (2014): Grip Strength across the Life Course: Normative Data from Twelve British Studies. *PLoS One* 9, e113637

- Drabbe C, Van der Graaf WTA, De Rooij BH, Grünhagen DJ, Soomers VLMN, Van de Sande MAJ, Been LB, Keymeulen KBMI, van der Geest ICM, Van Houdt WJ, Husson O (2021): The age-related impact of surviving sarcoma on health-related quality of life: data from the SURVSARC study. *ESMO Open* 6, 100047
- ECOG-ACRIN Cancer Research Group ECOG Performance Status. <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>; abgerufen am 28.03.2021
- Efficace F, Cottone F, Sommer K, Kieffer J, Aaronson N, Fayers P, Groenvold M, Caocci G, Lo Coco F, Gaidano G, et al. (2019): Validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 Summary Score in Patients With Hematologic Malignancies. *Value in Health* 22, 1303–1310
- Ekman I, Chassany O, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Swedberg K (2011): Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J* 32, 2395–2404
- Engelhardt M, Ihorst G, Singh M, Rieth A, Saba G, Pellan M, Lebioda A (2020): Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 21, e160–e175
- EORTC Quality of Life Group (1995): EORTC QLQ-C30, Version 3.0. <https://www.eortc.be/qol/C30/QLQ-C30%20German.pdf>; abgerufen am 05.01.2021
- Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, et al. (2008): Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 27, 793–799
- FACIT Group Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia (FACT-An). <https://www.facit.org/measures/FACT-An>; abgerufen am 27.04.2021
- Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group: The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3. Auflage; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001
- FDA 2006: siehe U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research et al. 2006
- Fearon KC, Voss AC, Hustead DS (2006): Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 83, 1345–1350
- Fearon KC, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, et al. (2011): Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 12, 489–495
- Frankenhauser S, Geist MJP, Weigand MA, Bardenheuer HJ, Keßler J (2018): Interprofessionelle Symptomkontrolle am Lebensende. *Urologe A* 57, 609–620

- Fujita B, Franz M, Goebel B, Fritzenwanger M, Figulla HR, Kuethe F, Ferrari M, Jung C (2012): Prognostic relevance of heart rate at rest for survival and the quality of life in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 101, 701–707
- Fukushima T, Nakano J, Ishii S, Natsuzako A, Kawachi H, Sakamoto J, Miyazaki Y, Okita M (2019): Influence of Hemoglobin Level on Muscle and Physical Functions, Activities of Daily Living, and Quality of Life in Patients With Hematological Malignancies. *Integr Cancer Ther* 18, 1–10
- Funk R, Cisneros C, Williams RC, Kendall J, Hamann HA (2016): What happens after distress screening? Patterns of supportive care service utilization among oncology patients identified through a systematic screening protocol. *Support Care Cancer* 24, 2861–2868
- Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, Groenvold M, Petersen MAa, Scott NW, Sprangers MAG, Velikova G, Aaronson NK (2016): Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *J Clin Epidemiol* 69, 79–88
- Giesinger JM, Loth FLC, Aaronson NK, Arraras JI, Caocci G, Efficace F, Groenvold M, van Leeuwen M, Petersen MAa, Ramage J, et al. (2020): Thresholds for clinical importance were established to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research. *J Clin Epidemiol* 118, 1–8
- Glaus A, Crow R, Hammond S (1999a): A qualitative study to explore the concept of fatigue/ tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Pflege* 12, 11–19
- Glaus A, Crow R, Hammond S (1999b): A qualitative study to explore the concept of fatigue/ tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Pflege* 12, 75–81
- Griesinger F, Absenger G, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, Huber RM, Loges S, Pöttgen C, et al. (2021): Onkopedia-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>; abgerufen am 24.11.2021
- Ha D, Ries AL, Lippman SM, Fuster MM (2020): Effects of curative-intent lung cancer therapy on functional exercise capacity and patient-reported outcomes. *Support Care Cancer* 28, 4707–4720
- Hastka J, Metzgeroth G, Gattermann N (2021): Onkopedia-Leitlinie Eisenmangel und Eisenmangelanämie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie>; abgerufen am 05.02.2021
- Henoch I, Bergman B, Danielson E (2008): Dyspnea experience and management strategies in patients with lung cancer. *Psychooncology* 17, 709–715
- Hinrichs L, Mrotzek SM, Mincu R-I, Pohl J, Röhl A, Michel L, Mahabadi AA, Al-Rashid F, Totzeck M, Rassaf T (2020): Troponins and Natriuretic Peptides in

- Cardio-Oncology Patients—Data From the ECoR Registry. *Front Pharmacol* 11, 740
- Hinz A, Singer S, Brähler E (2014): European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol* 53, 958–965
- Hinz A, Weis J, Faller H, Brähler E, Härter M, Keller M, Schulz H, Wegscheider K, Koch U, Geue K, et al. (2018): Quality of life in cancer patients—a comparison of inpatient, outpatient, and rehabilitation settings. *Support Care Cancer* 26, 3533–3541
- Hinz A, Weis J, Brähler E, Härter M, Geue K, Ernst J (2020): Fatigue in cancer patients: comparison with the general population and prognostic factors. *Support Care Cancer* 28, 4517–4526
- Holzner B, Kemmler G, Greil R, Kopp M, Zeimet A, Raderer M, Hejna M, Zöchbauer S, Krajnik G, Huber H, et al. (2002): The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. *Ann Oncol* 13, 965–973
- Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E (2005): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 94, 488–509
- Hoyt MA, Stanton AL: Adjustment to Chronic Illness. In: Revenson TA, Gurung RAR (Hrsg.): *Handbook of Health Psychology*. 1. Auflage; Routledge, New York 2018, 179–194
- Husson O, De Rooij BH, Kieffer J, Oerlemans S, Mols F, Aaronson NK, Van der Graaf WTA, van de Poll-Franse LV (2020): The EORTC QLQ-C30 Summary Score as Prognostic Factor for Survival of Patients with Cancer in the “Real-World”: Results from the Population-Based PROFILES Registry. *Oncologist* 25, e722–e732
- Inci MG, Richter R, Heise K, Dukatz R, Woopen H, Sehouli J (2021): Patient-Reported Outcomes (PROs) and Health-Related Quality of Life (HR-QoL) in Patients with Ovarian Cancer: What Is Different Compared to Healthy Women? *Cancers (Basel)* 13, 631
- Jakobsen LH, Rask IK, Kondrup J (2010): Validation of handgrip strength and endurance as a measure of physical function and quality of life in healthy subjects and patients. *Nutrition* 26, 542–550
- Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH (1948): The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1, 634–656
- Kelly CM, Shahrokni A (2016): Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. *J Oncol* 2016, 6186543

- Khan NF, Mant D, Carpenter L, Forman D, Rose PW (2011): Long-term health outcomes in a British cohort of breast, colorectal and prostate cancer survivors: a database study. *Br J Cancer* 105, S29–S37
- Khawam EA, Laurencic G, Malone DA (2006): Side effects of antidepressants: An overview. *Cleve Clin J Med* 73, 351–361
- Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais JA (2013): Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 21, 3261–3270
- Klassen O, König A, von Haehling S, Bräulke F (2020): Kardiovaskuläre Fitness in der Onkologie. *Internist (Berl)* 61, 1140–1150
- Krebber A-MH, Jansen F, Cuijpers P, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM (2016): Screening for psychological distress in follow-up care to identify head and neck cancer patients with untreated distress. *Support Care Cancer* 24, 2541–2548
- Krebs in Deutschland 2015/2016: siehe ZfKD und GEKID 2019
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, et al. (2015): Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16, 233–271
- Lange S, Bender R (2007): Lineare Regression und Korrelation. *Dtsch Med Wochenschr* 132, e9–e11
- Laviano A, Koverech A, Mari A (2015): Cachexia: clinical features when inflammation drives malnutrition. *Proc Nutr Soc* 74, 348–354
- Lee DH, Park S, Lim SM, Lee MK, Giovannucci EL, Kim JH, Kim SI, Jeon JY (2016): Resting heart rate as a prognostic factor for mortality in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 159, 375–384
- Lee J, Hur H, Lee JW, Youn HJ, Han K, Kim NW, Jung S-Y, Kim Z, Kim KS, Lee MH, et al. (2020): Long-term risk of congestive heart failure in younger breast cancer survivors: A nationwide study by the SMARTSHIP group. *Cancer* 126, 181–188
- Leitlinie Palliativmedizin 2020: siehe Leitlinienprogramm Onkologie 2020a
- Leitlinie Supportive Therapie 2020: siehe Leitlinienprogramm Onkologie 2020b
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2014): S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten - Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/051OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>; abgerufen am 02.06.2021

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020a): Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung - Langversion 2.2, AWMF-Registernummer: 128/001OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>; abgerufen am 02.06.2021
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020b): S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.0, AWMF Registernummer: 032/054OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=95&type=0>; abgerufen am 02.06.2021
- Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Próchnicki M, Rudzki S, Laskowska B, Brudniak J (2020): Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *Int J Environ Res Public Health* 17, 6938
- Lindström B (1992): Quality of life: A model for evaluating Health for all. Conceptual considerations and policy implications. *Soz Präventivmed* 37, 301–306
- Linneberg A, Jacobsen RK, Skaaby T, Taylor AE, Fluharty ME, Jeppesen JL, Bjorngaard JH, Åsvold BO, Gabrielsen ME, Campbell A, et al. (2015): Effect of Smoking on Blood Pressure and Resting Heart Rate: A Mendelian Randomization Meta-Analysis in the CARTA Consortium. *Circ Cardiovasc Genet* 8, 832–841
- Lis CG, Gupta D, Lammersfeld CA, Markman M, Vashi PG (2012): Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer – a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 11, 27
- Ludwig H, van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, et al. (2004): The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 40, 2293–2306
- Mancuso A, Migliorino M, De Santis S, Saponiero A, De Marinis F (2006): Correlation between anemia and functional/cognitive capacity in elderly lung cancer patients treated with chemotherapy. *Ann Oncol* 17, 146–150
- Manneville F, Rotonda C, Conroy T, Bonnetain F, Guillemin F, Omorou AY (2018): The impact of physical activity on fatigue and quality of life during and after adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer* 124, 797–806
- Mantovani G, Madeddu C, Macciò A, Gramignano G, Lusso MR, Massa E, Astarà G, Serpe R (2004): Cancer-Related Anorexia/Cachexia Syndrome and Oxidative Stress: An Innovative Approach beyond Current Treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13, 1651–1659
- Mapi Research TrustePROVIDE™ - Online Support for Clinical Outcome Assessments. <https://eprovide.mapi-trust.org/>; abgerufen am 08.03.2022

- Martin L, Watanabe S, Fainsinger R, Lau F, Ghosh S, Quan H, Atkins M, Fassbender K, Downing GM, Baracos V (2010): Prognostic Factors in Patients With Advanced Cancer: Use of the Patient-Generated Subjective Global Assessment in Survival Prediction. *J Clin Oncol* 28, 4376–4383
- Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, Strasser F, Thoresen L, Jagoe RT, Chasen M, et al. (2015): Diagnostic Criteria for the Classification of Cancer-Associated Weight Loss. *J Clin Oncol* 33, 90–99
- McEvoy MP, Ravetch E, Patel G, Fox J, Feldman S (2021): Prevention of Breast Cancer-Related Lymphedema. *Clin Breast Cancer* 21, 128–142
- Mehnert A, Hartung TJ, Friedrich M, Vehling S, Brähler E, Härter M, Keller M, Schulz H, Wegscheider K, Weis J, et al. (2018): One in two cancer patients is significantly distressed: Prevalence and indicators of distress. *Psychooncology* 27, 75–82
- Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, Filosto S (2000): Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 26, 303–311
- Mierzynska J, Taye M, Pe M, Coens C, Martinelli F, Pogoda K, Velikova G, Bjelic-Radisic V, Cardoso F, Brain E, et al. (2020): Reference values for the EORTC QLQ-C30 in early and metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 125, 69–82
- Minello C, George B, Allano G, Maindet C, Burnod A, Lemaire A (2019): Assessing cancer pain—the first step toward improving patients’ quality of life. *Support Care Cancer* 27, 3095–3104
- Möltner A, Hölzl R, Strian F (1990): Heart rate changes as an autonomic component of the pain response. *Pain* 43, 81–89
- Morishita S, Tsubaki A, Fu JB, Mitobe Y, Onishi H, Tsuji T (2018): Cancer survivors exhibit a different relationship between muscle strength and health-related quality of life/fatigue compared to healthy subjects. *Eur J Cancer Care (Engl)* 27, e12856
- Morley JE, Anker SD, von Haehling S (2014): Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology—update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 5, 253–259
- Müller-Werdan U, Stöckl G, Ebel H, Nuding S, Höpfner F, Werdan K (2014): Ivabradine in combination with beta-blocker reduces symptoms and improves quality of life in elderly patients with stable angina pectoris: Age-related results from the ADDITIONS study. *Exp Gerontol* 59, 34–41
- Natalucci V, Virgili E, Calcagnoli F, Valli G, Agostini D, Zeppa SD, Barbieri E, Emili R (2021): Cancer Related Anemia: An Integrated Multitarget Approach and Lifestyle Interventions. *Nutrients* 13, 482
- Ngamkham S, Holden JE, Wilkie DJ (2011): Differences in Pain Location, Intensity, and Quality by Pain Pattern in Outpatients With Cancer. *Cancer Nurs* 34, 228–237

- Nipp RD, El-Jawahri A, Pirl WF, Fishbein J, Moran SMC, McCarty C, Eusebio J, Gallagher ER, Park ER, Jackson VA, et al. (2015): Quality of life and mood in patients with advanced cancer: Associations with prognostic understanding and coping style. *J Clin Oncol* 33, 76–76
- Nolte S, Liegl G, Petersen MA, Aaronson NK, Costantini A, Fayers PM, Groenvold M, Holzner B, Johnson CD, Kemmler G, et al. (2019): General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur J Cancer* 107, 153–163
- Nolte S, Waldmann A, Liegl G, Petersen MA, Groenvold M, Rose M (2020): Updated EORTC QLQ-C30 general population norm data for Germany. *Eur J Cancer* 137, 161–170
- Nourissat A, Vasson MP, Merrouche Y, Bouteloup C, Goutte M, Mille D, Jacquin JP, Collard O, Michaud P, Chauvin F (2008): Relationship between nutritional status and quality of life in patients with cancer. *Eur J Cancer* 44, 1238–1242
- Ohira T, Roux AVD, Prineas RJ, Kizilbash MA, Carnethon MR, Folsom AR (2008): Associations of Psychosocial Factors With Heart Rate and Its Short-Term Variability: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychosom Med* 70, 141–146
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP (1982): Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5, 649–656
- Onkopedia-Leitlinie Eisenmangel(-anämie) 2021: siehe Hastka et al. (2021)
- Onkopedia-Leitlinie NSCLC 2021: siehe Griesinger et al. 2021
- Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J (1998): Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 16, 139–144
- Ostchega Y, Porter KS, Hughes J, Dillon CF, Nwankwo T (2011): Resting Pulse Rate Reference Data for Children, Adolescents, and Adults: United States, 1999–2008. *Natl Health Stat Report* 41, 1–16
- Owusu C, Cohen HJ, Feng T, Tew W, Mohile SG, Klepin HD, Gross CP, Gajra A, Lichtman SM, Hurria A (2015): Anemia and Functional Disability in Older Adults With Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 13, 1233–1239
- Paek J, Choi YJ (2019): Association between hand grip strength and impaired health-related quality of life in Korean cancer survivors: a cross-sectional study. *BMJ Open* 9, e030938
- Park J, Kim JH, Park Y, Park SJ, Cheon JH, Kim WH, Park JS, Jeon JY, Kim TI (2018): Resting heart rate is an independent predictor of advanced colorectal adenoma recurrence. *PLoS One* 13, e0193753
- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverly PM, Gift AG, Harver A, Lareau SC, et al. (2012): An Official

- American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 185, 435–452
- Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, Goliasch G, Gisslinger H, Steger GG, Hejna M, et al. (2015): Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart* 101, 1874–1880
- PDQ® Supportive and Palliative Care Editorial Board (2021): Adjustment to Cancer: Anxiety and Distress (PDQ®) – Health Professional Version. Updated: 06/23/2021. National Cancer Institute, Bethesda, MD.
<https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings/anxiety-distress-hp-pdq>; abgerufen am 25.02.2022
- Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa e Silva MP, Gil da Costa RM, Medeiros R (2020): Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 11, 619–635
- Penninx BWJH, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L (2004): Anemia Is Associated with Disability and Decreased Physical Performance and Muscle Strength in the Elderly. *J Am Geriatr Soc* 52, 719–724
- Péus D, Newcomb N, Hofer S (2013): Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak* 13, 72
- Pinquart M, Koch A, Eberhardt B, Brix C, Wedding U, Röhrig B (2006): Associations of Functional Status and Depressive Symptoms with Health-related Quality of Life in Cancer Patients. *Qual Life Res* 15, 1565–1570
- Portenoy RK, Itri LM (1999): Cancer-Related Fatigue: Guidelines for Evaluation and Management. *Oncologist* 4, 1–10
- Prasad KT, Kaur H, Muthu V, Aggarwal AN, Behera D, Singh N (2018): Interconversion of two commonly used performance tools: An analysis of 5844 paired assessments in 1501 lung cancer patients. *World J Clin Oncol* 9, 140–147
- Quer G, Gouda P, Galarnyk M, Topol EJ, Steinhubl SR (2020): Inter- and intraindividual variability in daily resting heart rate and its associations with age, sex, sleep, BMI, and time of year: Retrospective, longitudinal cohort study of 92,457 adults. *PLoS One* 15, e0227709
- Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C, Osoba D, Bjordal K, Bottomley A (2009): Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol* 10, 865–871
- Quinten C, Martinelli F, Coens C, Sprangers MAG, Ringash J, Gotay C, Bjordal K, Greimel E, Reeve BB, Maringwa J, et al. (2014): A global analysis of multitrial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer* 120, 302–311

- Quinten C, Coens C, Ghislain I, Zikos E, Sprangers MAG, Ringash J, Martinelli F, Ediebah DE, Maringwa J, Reeve BB, et al. (2015): The effects of age on health-related quality of life in cancer populations: A pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients. *Eur J Cancer* 51, 2808–2819
- Radbruch L, Strasser F, Elsner F, Gonçalves JF, Løge J, Kaasa S, Nauck F, Stone P (2008): Fatigue in palliative care patients — an EAPC approach. *Palliat Med* 22, 13–32
- Radoschewski M (2000): Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 43, 165–189
- Rämme Bremberg E, Brandberg Y, Hising C, Friesland S, Eksborg S (2007): Anemia and quality of life including anemia-related symptoms in patients with solid tumors in clinical practice. *Med Oncol* 24, 95–102
- Regueme SC, Echeverria I, Monéger N, Durrieu J, Becerro-Hallard M, Duc S, Lafargue A, Mertens C, Laksir H, Ceccaldi J, et al. (2021): Protein intake, weight loss, dietary intervention, and worsening of quality of life in older patients during chemotherapy for cancer. *Support Care Cancer* 29, 687–696
- Riba MB, Donovan KA, Andersen B, Braun I, Breitbart WS, Brewer BW, Buchmann LO, Clark MM, Collins M, Corbett C, et al. (2019): Distress Management, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 17, 1229–1249
- Riccioni G, Prencipe G, Benvenuto A, Masciocco L, Ventra S, Rizzo U, Russi C, Speciale G (2013a): Ivabradine Improves All Aspects of Quality of Life Assessed with the 36-Item Short Form Health Survey in Subjects with Chronic Ischemic Heart Disease Compared with Beta-Blockers. *Pharmacology* 91, 35–38
- Riccioni G, Masciocco L, Benvenuto A, Saracino P, De Viti D, Massari F, Meliota G, Buta F, Speciale G (2013b): Ivabradine improves quality of life in subjects with chronic heart failure compared to treatment with β -blockers: results of a multicentric observational APULIA study. *Pharmacology* 92, 276–280
- Robert Koch-Institut (2011): Gesundheitsbezogene Lebensqualität. https://www.rki.de/DE/Content/GesundAZ/G/Gesundheitsbezogene_Lebensqualitaet/Gesundheitsbezogene_Lebensqualitaet_inhalt.html; abgerufen am 21.01.2021
- Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2021a): Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. *Epidemiologisches Bulletin* 4, 1–25
- Robert Koch-Institut (2021b): Weltkrebstag 2021: Ich bin und ich werde (Kurzbeitrag). https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Arc hiv2021/2021_1_Kurzbeitraege_weltkrebstag2021.html; abgerufen am 18.02.2021

- Rodríguez AM, Mayo NE, Gagnon B (2013): Independent contributors to overall quality of life in people with advanced cancer. *Br J Cancer* 108, 1790–1800
- Rodriguez C, Ji M, Wang H-L, Padhya T, McMillan SC (2019): Cancer Pain and Quality of Life. *J Hosp Palliat Nurs* 21, 116–123
- Sallam M, Al-Saadi T, Alshekaili L, Al-Zakwani I (2016): Impact of Ivabradine on Health-Related Quality of Life of Patients with Ischaemic Chronic Heart Failure. *Curr Vasc Pharmacol* 14, 481–486
- Sanz EÁ, Abilés J, Siles MG, Ruíz EP, García JA, Domínguez AR (2021): Impact of weight loss on cancer patients' quality of life at the beginning of the chemotherapy. *Support Care Cancer* 29, 627–634
- Sarocchi M, Arboscello E, Ghigliotti G, Murialdo R, Bighin C, Gualandi F, Sicbaldi V, Balbi M, Brunelli C, Spallarossa P (2019): Ivabradine in Cancer Treatment-Related Left Ventricular Dysfunction. *Chemotherapy* 63, 315–320
- Schnadig ID, Fromme EK, Loprinzi CL, Sloan JA, Mori M, Li H, Beer TM (2008): Patient-physician disagreement regarding performance status is associated with worse survivorship in patients with advanced cancer. *Cancer* 113, 2205–2214
- Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E (Hrsg.): Diagnostik von Lebensqualität und Wohlbefinden – Eine Einführung. In: Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden (Diagnostik für Klinik und Praxis - Band 2). 1. Auflage; Hogrefe, Göttingen 2003, 9–24
- Schwarz R, Hinz A (2001): Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer* 37, 1345–1351
- Senf B, Grabowski K, Spielmann N, Fettel J (2020): Quality of life and distress assessed with self and external assessment screening tools in patients with hematologic malignancies attending treatment in an acute hospital. *Qual Life Res* 29, 3375–3385
- Simon ST, Altfelder N, Alt-Epping B, Bausewein C, Weingärtner V, Voltz R, Ostgathe C, Radbruch L, Lindena G, Nauck F (2016): Charakteristika von Palliativpatienten mit Atemnot – Ergebnisse der deutschlandweiten Hospiz- und Palliativhebung. *Dtsch Med Wochenschr* 141, e87–e95
- Smart CR, Yates JW (1987): Quality of life. *Cancer* 60, 620–622
- Statistisches Bundesamt (2021): Pressemitteilung Nr. N 010 vom 3. Februar 2021: Krebs war 2019 für ein Viertel aller Todesfälle in Deutschland verantwortlich. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/02/PD21_N010_231.html; abgerufen am 18.02.2021
- Steiber N (2016): Strong or Weak Handgrip? Normative Reference Values for the German Population across the Life Course Stratified by Sex, Age, and Body Height. *PLoS One* 11, e0163917

- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L (2010): Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 376, 875–885
- Syrjala KL, Jensen MP, Mendoza ME, Yi JC, Fisher HM, Keefe FJ (2014): Psychological and Behavioral Approaches to Cancer Pain Management. *J Clin Oncol* 32, 1703–1711
- Tarricone R, Ricca G, Nyanzi-Wakholi B, Medina-Lara A (2016): Impact of cancer anorexia-cachexia syndrome on health-related quality of life and resource utilisation: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 99, 49–62
- Taylor SE, Lobel M (1989): Social comparison activity under threat: downward evaluation and upward contacts. *Psychol Rev* 96, 569–575
- Tendera M, Chassany O, Ferrari R, Ford I, Steg PG, Tardif J-C, Fox K (2016): Quality of Life With Ivabradine in Patients With Angina Pectoris: The Study Assessing the Morbidity–Mortality Benefits of the I_f Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease Quality of Life Substudy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 9, 31–38
- Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HCJM, Voest EE, de Graeff A (2007): Symptom Prevalence in Patients with Incurable Cancer: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* 34, 94–104
- Timmermann C (2013): ‘Just give me the best quality of life questionnaire’: the Karnofsky scale and the history of quality of life measurements in cancer trials. *Chronic Illn* 9, 179–190
- Tisdale MJ (2001): Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 17, 438–442
- Tishelman C, Degner LF, Rudman A, Bertilsson K, Bond R, Broberger E, Doukkali E, Levealahti H (2005): Symptoms in patients with lung carcinoma. *Cancer* 104, 2013–2021
- Tousignant-Laflamme Y, Rainville P, Marchand S (2005): Establishing a Link Between Heart Rate and Pain in Healthy Subjects: A Gender Effect. *J Pain* 6, 341–347
- Tristão Parra M, Esmeaeli N, Kohn J, Henry BL, Klagholz S, Jain S, Pruitt C, Vicario D, Jonas W, Mills PJ (2020): Greater Well-Being in More Physically Active Cancer Patients Who Are Enrolled in Supportive Care Services. *Integr Cancer Ther* 19, 1–17
- U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI), Division of Cancer Treatment & Diagnosis (DCTD), Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) (2017): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v5.0, published November 27, 2017.
https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human

- Services FDA Center for Devices and Radiological Health (2006): Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* 4, 79
- Vagnildhaug OM, Blum D, Wilcock A, Fayers P, Strasser F, Baracos VE, Hjermsstad MJ, Kaasa S, Laird B, Solheim TS (2017): The applicability of a weight loss grading system in cancer cachexia: a longitudinal analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 8, 789–797
- van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J (2007): Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 18, 1437–1449
- van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA (2016): Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage* 51, 1070-1090.e9
- van Roekel EH, Duchâteau J, Bours MJL, van Delden L, Breedveld-Peters JJJ, Koole JL, Kenkhuis M, van den Brandt PA, Jansen RL, Kant I, et al. (2020): Longitudinal associations of light-intensity physical activity with quality of life, functioning and fatigue after colorectal cancer. *Qual Life Res* 29, 2987–2998
- Verrier RL, Tan A (2009): Heart rate, autonomic markers, and cardiac mortality. *Heart Rhythm* 6, S68–S75
- Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Scherr SL, Portenoy RK (1997): Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol* 34, 4–12
- Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D’Isa S, Perrone Filardi P, Acquistapace F, Marazzi G, Fini M, Rosano GMC (2011): Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol* 151, 218–224
- von Haehling S, Anker SD (2010): Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 1, 1–5
- von Haehling S, Arzt M, Doehner W, Edelmann F, Evertz R, Ebner N, Herrmann-Lingen C, Garfias Macedo TG, Koziolok M, Noutsias M, et al. (2021): Improving exercise capacity and quality of life using non-invasive heart failure treatments: evidence from clinical trials. *Eur J Heart Fail* 23, 92–113
- Waldmann A, Schubert D, Katalinic A (2013): Normative Data of the EORTC QLQ-C30 For the German Population: A Population-Based Survey. *PLoS One* 8, e74149
- Wallengren O, Lundholm K, Bosaeus I (2013): Diagnostic criteria of cancer cachexia: relation to quality of life, exercise capacity and survival in unselected palliative care patients. *Support Care Cancer* 21, 1569–1577

- Wedding U, Röhrig B, Pientka L, Höffken K (2007): Anaemia-related impairment in quality of life in elderly cancer patients prior to chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 133, 279–286
- Werdan K, Ebelt H, Nuding S, Höpfner F, Hack G, Müller-Werdan U (2012): Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. *Clin Res Cardiol* 101, 365–373
- Wheelwright S, Darlington A-S, Hopkinson JB, Fitzsimmons D, White A, Johnson CD (2013a): A systematic review of health-related quality of life instruments in patients with cancer cachexia. *Support Care Cancer* 21, 2625–2636
- Wheelwright S, Darlington A-S, Fitzsimmons D, Fayers P, Arraras JI, Bonnetain F, Brain E, Bredart A, Chie W-C, Giesinger J, et al. (2013b): International validation of the EORTC QLQ-ELD14 questionnaire for assessment of health-related quality of life elderly patients with cancer. *Br J Cancer* 109, 852–858
- WHOQOL Group (1993): Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res* 2, 153–159
- Wilson IB, Cleary PD (1995): Linking Clinical Variables With Health-Related Quality of Life: A Conceptual Model of Patient Outcomes. *JAMA* 273, 59–65
- Wisløff F, Gulbrandsen N, Hjorth M, Lenhoff S, Fayers P (2005): Quality of life may be affected more by disease parameters and response to therapy than by haemoglobin changes. *Eur J Haematol* 75, 293–298
- World Health Organization: Constitution of the World Health Organization. World Health Organization, Geneva 1946
- World Health Organization: Cancer pain relief. World Health Organization, Geneva 1986
- World Health Organization: Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization, Geneva 2007
- World Health Organization: Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). World Health Organization, Geneva 2011
- World Health Organization (2020): Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>; abgerufen am 17.04.2021
- Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R (2005): Systematic Review of the Treatment of Cancer-Associated Anorexia and Weight Loss. *J Clin Oncol* 23, 8500–8511
- Yeh ETH (2006): Cardiotoxicity Induced by Chemotherapy and Antibody Therapy. *Annu Rev Med* 57, 485–498

- Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, Durand J-B, Gibbs H, Zafarmand AA, Ewer MS (2004): Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Circulation* 109, 3122–3131
- Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, Fisher SG, Ridge JA, Horwitz EM, Meyer JE (2017): Causes of death among cancer patients. *Ann Oncol* 28, 400–407
- ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten), GEKID (Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.): Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Auflage; Robert Koch-Institut, Berlin 2019
- ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten) im Robert Koch-Institut (2021): Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002), letzte Aktualisierung: 16.03.2021. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage; abgerufen am 27.06.2021
- Zhang F, Shen A, Jin Y, Qiang W (2018): The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Altern Med* 18, 236
- Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E, Brindley C, Gold GL, Shnider B, Oviedo R, Gorman J, Jones R, Jonsson U, et al. (1960): Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramidate. *J Chronic Dis* 11, 7–33
- Zugck C, Martinka P, Stöckl G (2014): Ivabradine Treatment in a Chronic Heart Failure Patient Cohort: Symptom Reduction and Improvement in Quality of Life in Clinical Practice. *Adv Ther* 31, 961–974

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich sowohl bei der Durchführung der klinischen Studie als auch bei der Erstellung der Dissertation unterstützt haben.

Beginnen möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. med. Stephan von Haehling bedanken für die Möglichkeit der Promotion und die Integration in seine Arbeitsgruppe für metabolische Kardiologie. Ohne seine vielfältigen Anregungen und Herausforderungen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Des Weiteren danke ich meiner Zweitbetreuerin Frau PD Dr. med. Friederike Braulke, die bereits nach Übernahme der Betreuung in der Phase des Patienteneinschlusses mit Ratschlägen und fachlicher Expertise zur Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Ruben Evertz, der einen unverzichtbaren Part in der Verwirklichung dieses Projektes hatte. Bedanken möchte ich mich für die konstante und unermüdliche Unterstützung, sowohl während der Durchführung der klinischen Studie am Patienten als auch beim Verfassen der Arbeit.

Nicht zuletzt will ich mich bei den weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe für metabolische Kardiologie bedanken für ihre geduldigen Ratschläge und spontanen Hilfestellungen in einer insgesamt kollegialen Arbeitsatmosphäre. Besonders bei der Analyse der klinischen Daten war Dr. rer. nat. Tania Garfias-Veitl als medizinische Statistikerin eine elementare Ansprechpartnerin innerhalb der Arbeitsgruppe, sodass auch ihr ein besonderer Dank zuteilwird.