

Aus dem Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft
der Medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktorin: Prof. Dr. phil. Gabriele Meyer)

**Das Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster
und dessen Einfluss auf Funktionalität und Lebensqualität von
Tumorpatienten – eine Post-hoc-Analyse**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Matthias Martin Gunga
geboren am 05.01.1986 in Lippstadt

Betreuerin: Prof. Dr. phil. habil. Margarete Landenberger

Gutachterinnen: 1. Prof. Dr. phil. habil. Margarete Landenberger
2. PD Dr. med. habil. Karin Jordan
3. Univ.-Prof. Mag. Dr. Hanna Mayer

Eröffnung: 10.03.2015
Verteidigung: 18.12.2015

Referat

Hintergrund: Tumorpatienten erleben eine Vielzahl von erkrankungs- oder behandlungsbedingten Symptomen gleichzeitig. Diese Symptome treten häufig zusammen in Gruppen oder Clustern auf und beeinflussen patientenbezogene Ergebnisse (z. B. Lebensqualität und Funktionalität). Schmerz, Fatigue und Schlafstörung bilden zusammen ein Tumorsymptomcluster. Die Intention dieser Post-hoc-Studie ist die Untersuchung des „Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomclusters“ im zeitlichen Verlauf und dessen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktionalität von Tumorpatienten. Gleichzeitig stellt die vorliegende Arbeit das Forschungsfeld der Tumorsymptomcluster erstmalig ausführlich in deutscher Sprache vor.

Methoden: Die in dieser Post-hoc-Analyse untersuchte Patientenkohorte umfasst 207 Tumorpatienten. Die subjektiv empfundenen Symptome bzw. die Symptomintensitäten, der Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Tumorpatienten wurden an insgesamt vier Messzeitpunkten erfasst. Für die Clusteranalysen wurde definiert, dass ein Patient die Symptomcluster-Bedingungen erfüllt, wenn dessen Symptomintensitäten für Schmerz, Fatigue und Schlafstörung gleichzeitig jeweils den Schwellenwert 30 von 100 Punkten überschreitet. Um Antworten auf die verschiedenen Fragestellungen der aktuellen Studie zu finden, wurden eine Reihe von Analyseverfahren angewandt, u. a. deskriptive Statistik, Visualisierungen, Clusteranalysen und Signifikanztests.

Ergebnisse: Das Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster ist bei Tumorpatienten mit tumorbedingtem Schmerz häufig, zeitlich stabil und nimmt starken Einfluss auf patientenbezogene Ergebnisse. Das Auflösen des Symptomclusters führt zum signifikanten Anstieg der Lebensqualität und teilweise signifikanten Anstieg der verschiedenen Teilbereiche der Funktionalität. Aus dem Neuauftreten des Symptomclusters resultieren gegenteilige Effekte. Auch aus reiner Schmerzreduktion ergeben sich signifikante Verbesserungen der patientenbezogenen Ergebnisse. Im Vergleich führt allerdings das Auflösen des Symptomclusters zu einer stärkeren Verbesserung der Lebensqualität, der physischen- und der emotionalen Funktion.

Konklusion: Wird bei Tumorpatienten ein Symptomcluster aufgelöst, resultiert daraus ein positiver Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Funktionalität. Daher müssen wirksame Behandlungsstrategien entwickelt und evaluiert werden, welche direkt und umfassend auf die Behandlung von Symptomclustern abzielen, anstatt weiterhin jedes Tumorsymptom einzeln zu therapieren.

Matthias Martin Gunga: Das Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster und dessen Einfluss auf Funktionalität und Lebensqualität von Tumorpatienten – eine Post-hoc-Analyse, Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Dissertation, 69 Seiten, 2015

Inhaltsverzeichnis

	Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	III
1	Einleitung	1
1.1	Symptomatik von Tumorpatienten.....	1
1.2	Hintergrund und Definition von Tumorsymptomclustern.....	2
1.3	Nomenklatur und Abgrenzungsproblematik von Krankheitsbild, Krankheit, Syndrom, Symptomcluster, Sequenz und Symptomenkomplex	3
1.4	Symptomcluster in der Onkologie	6
1.4.1	<i>Gastrointestinale-Symptomcluster</i>	<i>6</i>
1.4.2	<i>Emotionale- bzw. Stimmungslage-Symptomcluster.....</i>	<i>7</i>
1.5	Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster.....	7
1.5.1	<i>Ätiologie des PIF-Symptomclusters - Symptomwechselwirkungen.....</i>	<i>8</i>
1.5.2	<i>Ätiologie des PIF-Symptomclusters - pathophysiologische Erklärungsansätze</i>	<i>10</i>
1.5.3	<i>Ätiologie des PIF-Symptomclusters - therapiebedingter Zusammenhang</i>	<i>13</i>
1.6	Einfluss von Symptomclustern auf Tumorpatienten und auf deren patientenbezogene Ergebnisse.....	13
1.6.1	<i>Einfluss von Symptomclustern auf die Mortalität und Überlebenszeit von Tumorpatienten.....</i>	<i>15</i>
1.7	Zusammenfassung des Forschungsstandes und Überblick über offene Forschungsfragen	16
2	Zielstellung.....	18
2.1	Fragestellungen	18
2.2	Hypothesen.....	19
3	Material und Methoden	21
3.1	Datengrundlage und Studienteilnehmer	21
3.2	Definition des PIF-Symptomclusters in der vorliegenden Arbeit	22
3.3	Instrumentarien.....	23
3.4	Datenanalyse.....	24
3.4.1	<i>Patientengruppenbildung für Gruppenvergleiche</i>	<i>24</i>
3.4.2	<i>Hierarchische Clusteranalyse.....</i>	<i>25</i>
3.4.3	<i>Visualisierungen</i>	<i>26</i>
4	Ergebnisse	28
4.1	Charakteristika der Studiengruppe	28
4.2	Prävalenzen und Symptomintensitäten der tumorbegleitenden Symptome	29
4.3	Datensatzanalysen hinsichtlich des PIF-Symptomclusters.....	30
4.4	Einfluss des PIF-Symptomclusters auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Funktionalität	35
4.4.1	<i>Vergleich des Einflusses des Auflörens des PIF-Symptomclusters mit dem Einfluss ausgehend von einer Einzelsymptomreduktion.....</i>	<i>38</i>
5	Diskussion.....	42
5.1	Diskussion der klinischen Bedeutung von Tumorsymptomclustern für das Symptommanagement und die Supportivtherapie.....	42
5.2	Diskussion der Studienmethodik	48
5.3	Ausblick und Perspektiven für künftige Forschung	50
6	Zusammenfassung	53
7	Literaturverzeichnis.....	55
8	Tabellenanhang.....	61
9	Thesen	69
10	Tabellarischer Lebenslauf	

- 11 Selbstständigkeitserklärung**
- 12 Erklärung über frühere Promotionsversuche**
- 13 Danksagung**

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	Serotonin
AT	Autogenes Training
ATP	Adenosintriphosphat
ebd.	Ebenda
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
engl.	Englisch
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer30 (Fragebogen bzw. Instrument der EORTC zur Lebensqualitätserfassung in der Onkologie)
GI	Gastrointestinal
H ⁺	Protonen
HPA-Achse	Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse)
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IL	Interleukin
IL-1-RA	Interleukin-1-Rezeptorantagonist
IL-6-R	Interleukin-6-Rezeptor
INF	Interferon
KI	Konfidenzintervall (Vertrauensbereich)
KPS	Karnofsky performance status scale (Karnofsky-Index)
N	Anzahl
NRS	Numerische Rating Skala
NSCLC	Non-small-cell lung carcinoma (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom)
PIF	Pain, Insomnia, Fatigue (Schmerz, Schlafstörung, Fatigue)
PIF-SC	Pain-, Insomnia-, Fatigue-Symptomcluster (Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster)
PMR	Progressive Muskelrelaxation
PRO	Patient Reported Outcome (Patientenbefragung als Messinstrument für subjektiv empfundene Gesundheitszustände)
QLQ	Quality of Life Questionnaire (Fragebogen bzw. Instrument zur Lebensqualitätserfassung in der Onkologie)
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RCT	Radiochemotherapie

SC	Symptomcluster
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
sTNF-R1	Soluble receptor 1 for tumor necrosis factor (löslicher Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1)
t0	Erster Messzeitpunkt (Baseline, Studienbeginn, kurz nach stationärer Aufnahme)
t1	Zweiter Messzeitpunkt (ein Tag vor stationärer Entlassung)
t2	Dritter Messzeitpunkt (siebter Tag nach stationärer Entlassung)
t3	Vierter Messzeitpunkt (28. Tag nach stationärer Entlassung)
TNF	Tumornekrosefaktor
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Symptomatik von Tumorpatienten

Tumorpatienten weisen eine Vielzahl von akuten und chronischen Symptomen zur selben Zeit auf, diese entstehen entweder direkt aus ihrer onkologischen Erkrankung, resultieren als unerwünschte Wirkungen aus ihrer Behandlung (UAW) oder sind Ergebnis von psychosozialen Anpassungsleistungen (Miaskowski et al., 2004; Fan et al., 2007; Miaskowski et al., 2007; Cheng und Lee, 2011). Prävalenzerhebungen zeigen, dass Tumorpatienten zwischen fünf und elf Symptome gleichzeitig erleben (Portenoy et al., 1994a; Walsh et al., 2000; Teunissen et al., 2007; Skerman et al., 2012). Die Nomenklatur, die Prävalenzen und die Schweregrade der Tumorsymptome variieren in den verschiedenen Studien. Die häufigsten Symptome, die im Rahmen einer onkologischen Erkrankung und Therapie auftreten, sind: Fatigue, Schlafstörung, Schmerz, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Dyspnoe, Konzentrationsstörung, Müdigkeit, (seelische) Belastung, Nervosität, Angst (bzw. innere Unruhe), depressive Verstimmung, Husten, Parästhesie, Nykturie, Obstipation, und Übelkeit (Portenoy et al., 1994a; Donnelly und Walsh, 1995; Walsh et al., 2000; Teunissen et al., 2007; Esper, 2010; Kirkova et al., 2011b; Reilly et al., 2013). Darüber hinaus können Tumorpatienten eine Vielzahl weiterer, aber seltenerer, Symptome aufweisen (ebd.).

Die zuvor angeführten Symptome sind nicht nur besonders prävalent, sie sind auch die Tumorsymptome mit den größten Schweregraden bzw. den stärksten Symptomintensitäten. Im Speziellen sind häufig Fatigue, Schlafstörung, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Schmerz, Müdigkeit, Konzentrationsstörung, Dyspnoe, (seelische) Belastung, depressive Verstimmung und Übelkeit intensiv ausgeprägt (Donnelly und Walsh, 1995; Reilly et al., 2013). Eine hervorgehobene Rolle spielen im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung die Symptome Schmerz, Fatigue, Schlafstörung und depressive Verstimmung (Barsevick, 2007). Diese vier sind die häufigsten und belastendsten Symptome bei Tumorpatienten (ebd.).

Das Auftreten und die Intensität von Tumorsymptomen sind zu einem gewissen Grad abhängig von zusätzlichen Faktoren. So beeinflussen unter anderem das Alter, das Geschlecht, der Patienten- bzw. Leistungsstatus und die (ursprüngliche) Tumorlokalisation das Symptomerleben (Walsh et al., 2000; Kirkova et al., 2011b; Kirkova et al., 2012). Beispielsweise konnte nachgewiesen werden, dass Frauen häufiger unter Appetitstörung, Übelkeit, Erbrechen und Angst (bzw. innere Unruhe) leiden, wohingegen bei Männern das Auftreten von Dysphagie, Heiserkeit, Gewichtsverlust und Schlafstörung wahrscheinlicher ist (Kirkova et al., 2012). Die Prävalenzen der Symptome Schmerz, Obstipation, Schlafstörung, Übelkeit, Erbrechen,

Angst (bzw. innere Unruhe), Sedierung und Ohnmacht (bzw. kurze Gedächtnisstörung) nehmen bei zunehmendem Alter kontinuierlich ab. Bei schlechtem körperlichen Leistungsstatus (engl.: performance status) sind die Prävalenzen für Obstipation, Sedierung und Synkope (bzw. kurze Gedächtnisstörung) erhöht, die Prävalenzen für Schmerz und Angst (bzw. innere Unruhe) jedoch erniedrigt (ebd.). Übelkeit und Erbrechen sind sehr typisch sowohl bei gynäkologischen Tumoren als auch bei Ösophagustumoren (Kirkova et al., 2011b). Kopfschmerz tritt vielfach bei Melanomen, Kopf- und Halstumoren auf. Gewichtsverlust ist ein häufiges Symptom bei Pankreas-, Ösophagus-, kolorektalen-, Nieren- und Blasen Tumoren (ebd.).

1.2 Hintergrund und Definition von Tumorsymptomclustern

Trotz des Umstandes, dass ein isoliertes Auftreten von Symptomen bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung eher selten ist, konzentrieren sich die meisten klinischen Studien vorwiegend auf die Erforschung und Behandlung von Einzelsymptomen (Fan et al., 2007). Gleichermaßen ist es die übliche klinische Routine, die vielen gleichzeitig auftretenden Tumorsymptome in der Form zu managen, dass alle Beschwerden separat therapiert werden.

Das Verlassen der Einzelsymptomerforschung und -behandlung führt zu einer Reihe neuartiger Ansätze in der Tumorbehandlung, des Symptommanagements und der supportiven Therapie. So dehnen sich die Forschungsaktivitäten unter anderem immer stärker auf die Untersuchung von mehreren und gleichzeitig auftretenden Symptomen aus. Die stetig steigende Anzahl von Studien, die sich mit der Erforschung von Symptomgruppen oder Symptomclustern (SC) beschäftigten, etablierte somit ein eigenständiges neues Forschungsgebiet. Es verfestigt sich zunehmend die Annahme, dass Tumorsymptome häufig und nicht zufällig gemeinsam in Gruppen oder Clustern auftreten (Walsh und Rybicki, 2006; Kirkova et al., 2010; Kirkova et al., 2011a).

Darüber hinausgehend könnten geeignete Therapien, die direkt auf die Behandlung von Symptomclustern anstatt auf Einzelsymptome abzielen, das Symptommanagement und die Supportivtherapie verbessern, erweitern und vereinfachen.

Eine umfassende und allgemeingültige Definition stammt von Kim et al. (2005). Sie definieren ein Symptomcluster als das Bestehen von zwei oder mehr Symptomen, welche miteinander in Beziehung stehen und zusammen auftreten. Des Weiteren bestehen Symptomcluster aus stabilen Gruppen von Symptomen, sie sind relativ unabhängig von anderen Symptomclustern und können unter Umständen die zugrundeliegenden Strukturen aufzeigen. Die Bindungen und Beziehungen zwischen Symptomen untereinander sollten innerhalb eines Symptomclusters stärker sein als die Bindungen und Beziehungen zwischen Symptomen, die gemeinsam nicht Teil von

einem Symptomcluster sind (ebd.). Clustersymptome können teilweise auf eine gemeinsame Ätiologie zurückzuführen sein, positive Kovarianz aufweisen oder ähnlichen Einfluss auf patientenbezogene bzw. patientenberichtete Ergebnisse (engl.: patient reported outcome (PRO)) haben, dies (alles) ist aber nicht zwingend erforderlich (Dodd et al., 2001; Miaskowski et al., 2004; Kim et al., 2005).

Allerdings besteht immer noch die Einschränkung, dass die Art und Stärke der Bindung der Symptome sowie das gemeinsame Auftreten und die Stabilität von Symptomclustern bislang nicht klar festgelegt sind (Skerman et al., 2012).

In der Vergangenheit wurden hauptsächlich zwei verschiedene Vorgehensweisen zur Identifizierung von Symptomclustern durchgeführt: die klinische Beobachtung sowie die statistische Errechnung (Kirkova und Walsh, 2007; Aktas et al., 2010; Kirkova et al., 2010; Kirkova et al., 2011a). So beruhen Untersuchungen von Symptomclustern einerseits auf Beobachtungen des gemeinsamen Auftretens, des Zusammenhalts und der Wechselwirkungen von Symptomen in der klinischen Praxis. Andererseits werden Symptomcluster durch statistische Nachweise, vor allem anhand von Faktor- und Clusteranalysen, welche eine nicht zufällige Verteilung der Symptome zeigen, ermittelt (ebd.).

1.3 Nomenklatur und Abgrenzungsproblematik von Krankheitsbild, Krankheit, Syndrom, Symptomcluster, Sequenz und Symptomenkomplex

Das Forschungsfeld der Symptomcluster ist kein neu entdecktes, vielmehr hat sich die Forschung hierbei im historischen Verlauf weiterentwickelt, ausgedehnt und spezialisiert. Das Stellen von Diagnosen rein basierend auf der gezeigten Symptomatik (Klinik) der Patienten ist schon seit jeher eine gängige Methode in der Medizin (Aronowitz, 2001; Kim et al., 2005; Aktas et al., 2010; Aktas, 2013). So fanden vor allem in der Vergangenheit Symptomcluster Anwendung in der Diagnostik von Krankheiten. In geringerem Umfang werden auch heute Symptomcluster noch zu diagnostischen Zwecken angewendet, zum einen, wenn der zugrundeliegende biologische Mechanismus immer noch nicht bzw. nur unvollständig verstanden ist, zum anderen, wenn das klinische Bild eindeutig einer Krankheit entspricht (sog. „Blickdiagnosen“) (ebd.).

Es gibt eine Vielzahl von inhaltlich ähnlichen Termini, die das gleichzeitige Auftreten bzw. Bestehen von Symptomen beschreiben. Diese werden teils synonym verwendet, unterscheiden sich aber in mancher Hinsicht im Detail. Bereits in der frühen Medizingeschichte werden Begriffe wie „Krankheitsbild“, „Krankheit“, „Syndrom“, „Sequenz“ oder „Symptomenkomplex“ verwendet. Der Terminus „Symptomcluster“ ist neueren Datums. Verstärkt ab dem 19. Jahrhundert wurden die zugrundeliegenden

Pathologien bzw. die Pathomechanismen von Krankheitsbildern, welche als das Bestehen von multiplen und simultan auftretenden Symptomen definiert sind, erforscht (Aktas et al., 2010; Kirkova et al., 2010). Im Zuge der hierdurch voranschreitenden Erkenntnisse im Bereich der Medizin konnten Krankheitsbilder in Krankheiten und Syndrome unterschieden werden. Bei Krankheiten waren die zugrundeliegenden Pathophysiologien inzwischen bekannt, bei Syndromen weiterhin unklar. Allerdings wurden einige Krankheiten im Verlauf des 20. Jahrhunderts, trotz inzwischen geklärten Pathogenesen, weiterhin unter den ursprünglichen Syndromnamen geführt (ebd.).

Im Pschyrembel wird eine Krankheit definiert als eine „Bezeichnung für eine definierbare Einheit typischer ätiologisch, morphologisch, symptomatisch, nosologisch beschreibbarer Erscheinungen, die als bestimmte Erkrankung verstanden wird“ (Pschyrembel, 2013: 1153-1154).

Ein Syndrom ist wiederum eine „Gruppe von Krankheitszeichen, die für ein bestimmtes Krankheitsbild (Phänotypus) mit meist einheitlicher Ätiologie, aber unbekannter Pathogenese charakteristisch sind“ (ebd.: 2068).

Eine Sequenz ist demnach „bei Krankheitsbildern eine Bezeichnung für ein Syndrom mit bekannter Pathogenese und definiertem Phänotyp“ (ebd.: 1955) während ein Symptomenkomplex „Aggregate von Phänomenen ohne Bezug auf ihre Kausalität und Zusammengehörigkeit“ bezeichnet (ebd.: 2067). Demzufolge entsprechen sich die Definitionen von Sequenz und Krankheit. Das Symptomcluster-Konzept zeigt inhaltlich die größte Schnittmenge mit dem Syndrom auf, von dem es sich aber klar unterscheidet, da in einem Symptomcluster die Krankheitszeichen kein bestimmtes Krankheitsbild (Phänotypus) formen. Das Symptomcluster könnte somit nach wissenschaftlicher Bestätigung in einem Syndrom „ausdifferenzieren“ und könnte somit eine Vorstufe darstellen. Das Syndrom wiederum kann sich definitionsgemäß durch die Aufklärung ihrer Pathogenese zu einer Krankheit „weiterentwickeln“. **Abbildung 1** bringt die Übereinstimmungen und Unterschiede der Begriffe in eine Übersicht.

Merkmale	Krankheitsbild	Krankheit	Syndrom	Symptomcluster	Sequenz	Symptomenkomplex
Gruppe von Krankheitszeichen	●	●	●	●	●	●
Bestimmtes Krankheitsbild (Phänotypus)	●	●	●	x	●	x
Bekannte bzw. gleiche Ätiologie	x	●	●	●	●	x
Bekannte bzw. gleiche Pathogenese	x	●	x	●	●	x
Positive Kovarianz	○	○	○	●	○	
Gleichartiger Einfluss auf die patientenbezogenen Ergebnisse	○	○	○	●	○	
Unabhängigkeit gegenüber anderen Symptomen bzw. Symptomclustern				●		
<p>● Übereinstimmung nach Definition ○ Aus Definition geschlussfolgerte Übereinstimmung x Ausgeschlossen nach Definition</p>						

Abbildung 1 - Merkmale von Krankheitsbild, Krankheit, Syndrom, Symptomcluster, Sequenz und Symptomenkomplex

1.4 Symptomcluster in der Onkologie

In den letzten Jahren wurde eine große Bandbreite an Studien durchgeführt, um Symptomcluster in Gruppen von Tumorpatienten neu zu entdecken, sie zu evaluieren oder ihren Einfluss auf patientenbezogene Ergebnisse zu untersuchen. Hierbei ergibt sich jedoch das Problem, dass bei den Studien kein einheitliches methodisches Vorgehen besteht. Eine Vielzahl von verschiedenen Datenerhebungsmöglichkeiten (i. d. R. verschiedene Fragebögen), Analysemethoden und Tumorpatientenkohorten mit unterschiedlichen Tumordiagnosen und Stadien wurden miteinander kombiniert. Hinzu kommt eine uneinheitliche Symptomnomenklatur. Hierdurch variieren die Ergebnisse, genauer gesagt die explorierten Symptomcluster, von Studie zu Studie und lassen sich nur schwerlich miteinander vergleichen.

Systematische Übersichtsarbeiten belegen dabei, dass viele ermittelte Symptomkonstellationen (Tumorsymptomcluster) nur einmalig aufgezeigt wurden (Fan et al., 2007; Miaskowski et al., 2007; Esper, 2010; Xiao, 2010; Kirkova et al., 2011a). Außerdem schwankt die Symptombandbreite stark. Zwischen zwei und elf Symptome bilden ein Cluster, wobei einzelne Symptome verschiedenen Clustern zugeordnet werden konnten. Allerdings lässt sich auch ersehen, dass sich einige Symptomcluster in verschiedenen Untersuchungen in ähnlicher Weise ausbilden. Mehr sogar, bei einigen Clustern kann inzwischen von „etablierten“ Symptomclustern gesprochen werden. Beispiele für vielfach belegte Symptomcluster bei Tumorpatienten sind das „Gastrointestinale-Symptomcluster“, das „Emotionale- bzw. Stimmungslage-Symptomcluster“ und das „Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster“ (ebd.). Die ersten beiden Beispiele werden im Folgenden kurz, das „Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster“ ausführlich erläutert, da dieses Symptomcluster Hauptuntersuchungsgegenstand der Arbeit ist.

1.4.1 Gastrointestinale-Symptomcluster

Das „Gastrointestinale-Symptomcluster“ (engl.: gastrointestinal (GI) cluster) ist ein häufig beobachtetes Tumorsymptomcluster. Cherwin (2012) befasste sich umfassend mit diesem Thema und fand in 22 Studien 42 Symptomcluster mit GI-Komponenten. Allerdings variieren die im Cluster beinhalteten Symptome, also die Cluster-Zusammensetzung, von Studie zu Studie. Das meistgenannte GI-Symptomcluster setzt sich aus den beiden gleichzeitig bestehenden Symptomen Übelkeit und Erbrechen zusammen. Eine weitere häufig explorierte Form des GI-Symptomclusters besteht aus der Symptomatik Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit. Beide Formen werden als etablierte Tumorsymptomcluster angesehen. Daneben gibt es eine Reihe anderer GI-Symptomcluster-Variationen (ebd.).

Das Gastrointestinale-Symptomcluster ist u. a. abhängig von der durchgeführten Tumorbehandlung. Patienten, die sich in einer chemotherapeutischen Behandlung befanden, zeigten signifikant höhere (Intensitäts-)Werte bei den GI-Symptomen als Patienten anderer Therapieformen (Chen und Tseng, 2006).

1.4.2 Emotionale- bzw. Stimmungslage-Symptomcluster

Ein weiteres etabliertes Symptomcluster, welches sich häufig bei Tumorkranken ausprägt, ist das „Emotionale- bzw. Stimmungslage-Symptomcluster“ (engl.: emotional-, mood- oder mood-cognitive cluster) (Chen und Tseng, 2006; Chen und Lin, 2007; Chow et al., 2007; Gleason et al., 2007; Breen et al., 2009; Cheung et al., 2009, Kim et al., 2009a, 2009b; Molassiotis et al., 2010; Jimenez et al., 2011). Hierbei wurde mehrfach gezeigt, dass auch verschiedene (neuro-)psychische Symptome Symptomcluster ausbilden. Diese miteinander korrelierenden Symptome sind in erster Linie: (seelische) Belastung, depressive Verstimmung, Traurigkeit, Sich sorgen, Nervosität, Angst (bzw. innere Unruhe), Konzentrationsstörung, Schwindel, Schläfrigkeit, Gereiztheit und Kraftlosigkeit (ebd.). Wie bei allen Symptomclustern variieren auch die Cluster-Zusammensetzung und der Clusterumfang bei den bisher beschriebenen Emotionalen-Symptomclustern. Sowohl Chen und Tseng (2006) als auch Chen und Lin (2007) benennen ein „enggefasstes“ Emotionales-Symptomcluster, bestehend aus den Symptomen (seelische) Belastung und Traurigkeit. Demgegenüber stehen „weitgefasste“ Emotionale-Symptomcluster, die viele (neuro-) psychische Symptome beinhalten. So umfasst zum Beispiel bei Molassiotis et al. (2010) das emotionale Cluster acht miteinander in Beziehung stehende Symptome: Traurigkeit, Sich sorgen, Nervosität, Konzentrationsstörung, Schwindel, Schläfrigkeit, Gereiztheit und Kraftlosigkeit.

1.5 Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster (PIF-Symptomcluster)

Wie bereits zuvor beschrieben, sind die drei Symptome Schmerz, Fatigue und Schlafstörung besonders häufig und stark ausgeprägt bei Tumorkranken. Auch Kwekkeboom et al. (2010a) unterstreichen dies, indem sie zusammenfassend feststellen, dass 40 bis 80 Prozent aller Tumorkranken gleichzeitig unter Schmerz, Fatigue und Schlafstörungen leiden. Die drei Symptome treten aber nicht nur gemeinsam auf, sie korrelieren und interagieren miteinander. Es wird angenommen, dass das Bestehen eines Symptoms die anderen beiden verursachen oder verschlimmern kann (ebd.).

Dodd et al. (2001) waren die ersten, die das „Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster“ (engl.: pain-, insomnia-, fatigue-, (PIF) symptom cluster) in einer Tumorpatientenkohorte beschrieben und erforschten. Inzwischen ist das PIF-Symptomcluster das am meisten berichtete und am besten untersuchte Symptomcluster bei Tumorpatienten (Dodd et al., 2001; Beck et al., 2005; Hoffman et al., 2007; Kozachik und Bandeen-Roche, 2008; Aktas et al., 2010; Kirkova et al., 2010; Kwekkeboom et al., 2010a; Kwekkeboom et al., 2010b; Xiao, 2010; Cheng und Lee, 2011; Kirkova et al., 2011a; Kwekkeboom et al., 2012).

Dass Symptomcluster keine vollständig festen Konstrukte sind und in verschiedenen Studien variieren, wurde bereits angemerkt. Daher gibt es auch von dem PIF-Symptomcluster einige Abwandlungen (Cleeland et al., 2003; Lee et al., 2004; Francoeur, 2005; Miaskowski et al., 2006; Barsevick, 2007; Miaskowski et al., 2007; Aktas et al., 2010; Kirkova et al., 2010; Xiao, 2010; Cheng und Lee, 2011; Kirkova et al., 2011a; Oh et al., 2012; Aktas, 2013; Lin et al., 2013; Sanford et al., 2013). So können die oben genannten Symptome auch Teil von „größeren“, d. h. mehr Symptome beinhaltenden, Clustern sein. Hierbei clustern die drei Symptome mit weiteren Symptomen, wie z. B. mit Stimmungsstörung, depressiver Verstimmung, (seelischer) Belastung, Anhedonie, kognitiven Störungen, Fieber, Appetitlosigkeit, Kachexie und/oder Übelkeit (ebd.). Hieraus ergeben sich verschiedene Symptomkonstellationen (Symptomcluster), die in der Literatur beispielsweise als „Schmerz-, Fatigue-, Schlafstörung- und Stimmungsstörung-Symptomcluster“ (PIF + Stimmungsstörung-Symptomcluster), „Erkrankungsbedingtes Verhalten-Symptomcluster“ (engl.: sickness behavior cluster) oder als „Psychoneurologisches-Symptomcluster“ (engl.: psychoneurological symptom cluster) beschrieben werden (Barsevick, 2007; Cheng und Lee, 2011; Aktas, 2013; Lin et al., 2013).

1.5.1 Ätiologie des PIF-Symptomclusters - Symptomwechselwirkungen

Wie das häufige Auftreten des PIF-Symptomclusters in verschiedenen onkologischen Patientenkohorten begründet ist, konnte bis heute nicht vollständig ermittelt werden. Hierzu existieren mehrere theoretische Ansätze. Es wird versucht, das PIF-Symptomcluster-Phänomen durch Symptomwechselwirkungen, durch gemeinsame zugrunde liegende (patho-)physiologische Mechanismen und durch behandlungsbedingte Begleiterscheinungen zu erklären.

Es wird vermutet, dass das Auftreten eines PIF-Symptomclusters teilweise durch Symptominteraktionen zu erklären ist. Miaskowski et al. (2007) stellten eine Theorie auf, welche die zugrundeliegenden Strukturen des gemeinsamen Auftretens erklären könnte. Sie gehen davon aus, dass Schmerz möglicherweise Tumorpatienten erwachen lässt,

das Einschlafen erschwert und zu Kraftverlust bzw. Fatigue führt. Fatigue könnte zum wiederholten Einschlafen am Tage und als Konsequenz zu Schlafstörung in der Nacht führen. Beide Faktoren, sowohl Fatigue als auch ein gestörter Nachtschlaf, könnten die Schmerzsensitivität verstärken. Der so entstehende Circulus vitiosus beeinträchtigt die physische und psychische Funktionsfähigkeit der Patienten im starken Maße (**Abbildung 2**) (ebd.). Auf diese Weise können auch die häufig mit dem PIF-Symptomcluster assoziierten psychischen Symptome, wie depressive Verstimmung, Stimmungsstörung oder (seelische) Belastung, mit dieser Theorie begründet werden. Unterstützt wird dieses theoretische Modell durch Mediationsanalysen von Beck et al. (2005). Sie konnten feststellen, dass einerseits Schmerz direkt Fatigue verursacht, in stärkerem Maße andererseits Schmerz zu Schlafstörung (= Mediator) führt und hieraus Fatigue entsteht (ebd.).

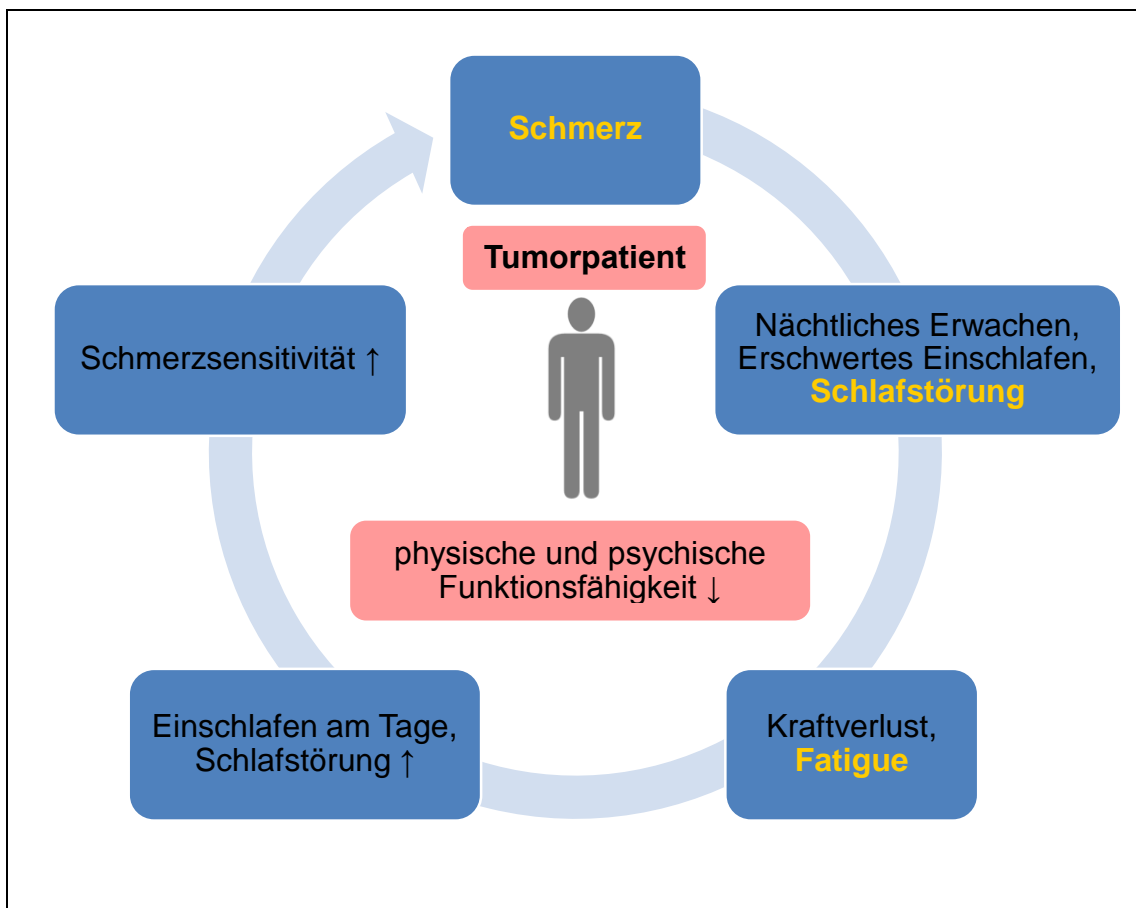


Abbildung 2 - Wechselwirkungen und Auswirkungen von Schmerz, Schlafstörung und Fatigue

1.5.2 Ätiologie des PIF-Symptomclusters

- pathophysiologische Erklärungsansätze (Zytokin-induziert)

Es wächst zunehmend die Ansicht, dass gemeinsame physiologische Mechanismen dem gleichzeitigen Auftreten von multiplen Symptomen zugrunde liegen, bzw. dazu beitragen (Miaskowski et al., 2006; Miaskowski et al., 2007). Diese Mechanismen resultieren aus Interaktionen zwischen dem (Wirts-)Organismus, dem Tumor und dessen Behandlung (ebd.).

Cleeland et al. (2003) erkannten als erste, dass das „Zytokin-induzierte erkrankungsbedingte Verhalten“ (engl.: cytokine-induced sickness behavior) in Tiermodellen große Gemeinsamkeiten mit der Symptomatik von Tumorpatienten aufweist. „Erkrankungsbedingtes Verhalten“ entspricht einem Konglomerat aus physiologischen und verhaltensbezogenen Antworten bei (Versuchs-)Tieren auf verabreichte infektiöse oder inflammatorische Agenzien (Cleeland et al., 2003; Miaskowski et al., 2006; Miaskowski und Aouizerat, 2007; Miaskowski et al., 2007).

Typische physische Reaktionen waren hierbei unter anderem Fieber, Schmerz (bzw. Hyperalgesie) und Kachexie. Beobachtete Verhaltensänderungen waren, neben Somnolenz und kognitiven Störungen, eine Verminderung der generellen Aktivität, der sexuellen Aktivität und der Nahrungsaufnahme (ebd.). Die Analogien zwischen dem erkrankungsbedingten Verhalten und der Symptomatik von Tumorpatienten legen in Bezug auf die auftretenden physischen und psychischen Symptome das Bestehen von gemeinsamen bzw. ähnlichen zugrundeliegenden Pathomechanismen nahe.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit stellen Kim et al. (2012) mehrere mögliche biologische Signalwege vor, auf denen das Psychoneurologische-Symptomcluster bei Tumorpatienten basieren könnte. In dem Psychoneurologischen-Symptomcluster sind, neben den drei PIF-Cluster-Symptomen, die Symptome depressive Verstimmung und kognitive Störungen enthalten. Auf molekularer Ebene entsprechen diese physiologischen Mechanismen Alterationen bei proinflammatorischen Zytokinen, Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) und Modulationen in dem Monoamine-Neurotransmitter-System. Veränderungen in der Funktion der HPA-Achse sind assoziiert mit depressiver Verstimmung, Fatigue und Schlafstörung. Alterationen im Monoamine-Neurotransmitter-System, einschließlich Serotonin (5-HT), sind verbunden mit dem Auftreten von depressiver Verstimmung, kognitiven Störungen, Fatigue und Schlafstörung. Eine signifikante Erhöhung von Schmerz bzw. der Schmerzsensitivität konnte durch diese beiden Signalwege allerdings nicht erklärt werden (ebd.).

Als gemeinsamen physiologischen Mechanismus, der das gleichzeitige Auftreten aller drei PIF-Cluster-Symptome, Schmerz, Fatigue und Schlafstörung, erklären kann, machten Kim et al. (ebd.) Modulationen bei proinflammatorischen Zytokinen aus.

So können aus der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. Interleukin 1, 1 β , 6 (IL-1, IL-1 β , IL-6); Tumornekrosefaktor α (TNF- α); Interferon α (IFN- α)) die folgenden Symptome resultieren: verstärkte Schmerzsensitivität, Fatigue, Schlafstörung, depressive Verstimmung, Anhedonie, verminderte Aktivität, kognitive Störungen und/oder Appetitstörung (Kim et al., 2012; Aktas, 2013). Insgesamt entsprechen diese Symptome denen des erkrankungsbedingten Verhaltens im Tiermodell (Cleeland et al., 2003). Die genannten endogenen proinflammatorischen Zytokine können durch das Tumorgewebe direkt, entsprechend einer Entzündungsreaktion als Antwort auf neoplastisch veränderte Zellen oder durch die Tumorthherapie-bedingten Zellschäden hervorgerufen werden (Kim et al., 2012; Aktas, 2013).

Einige Studien untermauern zusätzlich die klinische Evidenz für den Zusammenhang zwischen proinflammatorischen Zytokinen und dem singulären bzw. gemeinsamen Auftreten von Schmerz, Fatigue bzw. Schlafstörung bei onkologischen Patienten (Seruga et al., 2008; Kim et al., 2012). Zytokin Freisetzung bzw. Deregulierung steht in engem Zusammenhang mit dem Auftreten von (neuropathischem) Schmerz im Rahmen einer Tumorerkrankung. Ein Tumor kann chemisch (z. B. mittels Protonen (H⁺), Adenosintriphosphat (ATP), Prostaglandinen, TNF- α , IL-1, IL-6, Wachstumsfaktoren) oder mechanisch (z. B. durch Nerveninfiltration, Dehnung, Kompression, Ischämie) schädliche Stimuli bewirken. Diese aktivieren Nozizeptoren. (ebd.). Die Expression von IL-1, IL-6 und TNF- α ist nach peripherer Nervenschädigung in diesem Bereich, im Rückenmark und in bestimmten Hirnregionen besonders hochreguliert (Seruga et al., 2008). Patienten mit verschiedenen schmerzhaften peripheren Neuropathien wiesen erhöhte Konzentrationen von zirkulierenden proinflammatorischen Zytokinen im Vergleich zu Patienten mit schmerzlosen Neuropathien oder gesunden Probanden auf (Seruga et al., 2008; Kim et al., 2012). Gegenteiliges war für die Werte von antiinflammatorischen Zytokinen zu beobachten (ebd.).

Einige Untersuchungen weisen auf einen Zusammenhang zwischen proinflammatorischen Zytokinen (z. B. IL-6, TNF- α) und Schlafstörung hin, da die exogene Gabe von Zytokinen Schlafstörung induzieren kann (Kim et al., 2012). Umgekehrt kann bei Patienten mit Schlafproblemen die zirkadiane Zytokin-Sekretion gestört sein (ebd.).

Klinische Arbeiten stützen auch die Annahme, dass Zytokine eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Tumor-Fatigue und dem chronischen Fatigue-Syndrom spielen

(ebd.). Proinflammatorische Zytokine (z. B. IL-1, IL-6, TNF- α), welche durch das Tumorgewebe selbst oder durch die Behandlung induziert werden, könnten zur Entwicklung von Fatigue bei Tumorpatienten führen (ebd.). Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Ausprägung von Fatigue bei Tumorpatienten und den zirkulierenden Zytokinwerten von IL-6 sowie dem Interleukin-1-Rezeptorantagonisten (IL-1-RA) (Seruga et al., 2008). Des Weiteren konnten bei einer Gruppe Patienten, die ein Mammakarzinom überlebt haben, jedoch unter anhaltender Fatigue litten, erhöhte Werte für den löslichen Interleukin-6-Rezeptor (IL-6-R) und IL-1-RA gefunden werden sowie eine gesteigerte Produktion der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- α . Patienten, die unter Docetaxel Therapie (häufige UAW: Fatigue) standen und gleichzeitig Etanercept (TNF- α -Fusionsproteine) appliziert bekommen haben, zeigten signifikant geringere Fatigue im Vergleich zur alleinigen Gabe von Docetaxel. Auch Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Methotrexat oder Standardtherapie behandelt wurden, zeigten bei gleichzeitiger Gabe von Adalimumab (monoklonaler Antikörper gegen TNF- α) signifikant niedrigere Fatigue-Werte (ebd.).

Einige Studien legen nahe, dass proinflammatorische Zytokine über das bereits beschriebene singuläre Auslösen von Schmerz, Fatigue und Schlafstörung hinausgehend, auch für das gemeinsame Auftreten (Clustern) von diesen Tumorsymptomen verantwortlich sein können. Patienten, die aufgrund einer Hepatitis-C-Infektion mit Interferon- α (INF- α) behandelt wurden, entwickelten infolgedessen die Symptome Schmerz, Fatigue, kognitive Störungen und eine depressive Stimmungslage (Miaskowski und Aouizerat, 2007; Seruga et al., 2008). Ähnliche Beobachtungen konnten bei Patienten mit Nierenzellkarzinom gemacht werden, die mit Interleukin-2 (IL-2) oder INF- α therapiert wurden (ebd.).

Zwei Studien konnten feststellen, dass es während einer kombinierten Radiochemotherapie (RCT) zu einer Erhöhung von inflammatorischen Zytokinen, d. h. einer behandlungsinduzierten Zirkulation, kommen kann (Wang et al., 2010; Wang et al., 2012). Sowohl bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) als auch bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren (kolorektale oder ösophageale Karzinome) konnten im Verlauf der RCT steigende Zytokinwerte unter anderem für den löslichen Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1 (sTNF-R1) und für IL-6 gemessen werden. Das Ansteigen beider Marker (Mediatoren) war signifikant assoziiert mit der Zunahme von Schmerz, Fatigue und Schlafstörung sowie mit vermindertem Appetit und Rachenentzündung bzw. mit Schläfrigkeit, vermindertem Appetit und (seelischer) Belastung (ebd.).

1.5.3 Ätiologie des PIF-Symptomclusters - therapiebedingter Zusammenhang

Wie zuvor beschrieben, kann durch die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, ausgelöst durch eine antineoplastische Therapie (Chemotherapie und/oder Radiatio), das PIF-Symptomcluster bzw. das Psychoneurologische-Symptomcluster therapiebedingt auftreten. Daher sprechen Wood und Waymann (2013) in einer aktuellen Übersichtsarbeit von einem „Behandlungsbedingten-Symptomcluster“ (engl.: treatment-related symptom cluster). Das Behandlungsbedingte-Symptomcluster ist weitgehend kongruent mit dem Erkrankungsbedingten Verhalten-Symptomcluster und entspricht einer physiologischen Antwort auf schädliche Stimuli, angezeigt durch die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (ebd.).

Darüber hinaus ist es möglich, dass die PIF-Cluster-Symptome auch im Rahmen des Symptommanagements aufgrund von UAW auftreten (Kwekkeboom et al., 2010b). So könnten zur Schmerzlinderung eingesetzte Opioide zu verstärkter Müdigkeit und damit einhergehend zum wiederholten Einschlafen am Tage führen. Hieraus könnte ein gestörter Nachtschlaf resultieren. Durch die Schlafstörungen könnte wiederum die Fatigue verschlimmert und die Schmerzsensitivität erhöht werden. Ähnliche Kausalketten lassen sich auch für andere Pharmaka finden. Bei der Einnahme von Steroiden können als unerwünschte Wirkungen (UAW) Schlafstörungen auftreten. Diese können eine nicht suffiziente Erholung und verstärkte Fatigue zur Folge haben. Sedativa oder Hypnotika können zu einem benommenen Gefühl führen oder die Aufmerksamkeitsfähigkeit beeinflussen. Auch dies könnte Fatigue verstärken und zum Schmerzerleben beitragen (ebd.).

1.6 Einfluss von Symptomclustern auf Tumorpatienten und auf deren patientenbezogene Ergebnisse

Einige Studien beschreiben signifikante Effekte von Symptomclustern bezogen auf die Lebensqualität (engl.: Quality of Life (QoL)) bzw. auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl.: Health Related Quality of Life (HRQoL)) und die Funktionalität von Tumorpatienten im Alltag. Hierbei werden häufig das PIF-Symptomcluster-Modell und seine Variationen für Untersuchungen herangezogen. Dodd et al. (2001) und Given et al. (2001) waren die ersten, die diese Zusammenhänge untersuchten. Beide Forschungsgruppen zeigten anhand des PIF-Symptomclusters, dass dieses die Funktionalität von Tumorpatienten signifikant negativ beeinflusst (Dodd et al., 2001; Given et al., 2001).

Auch die Anzahl der ausgeprägten Symptome beeinträchtigt die Funktionalität. Je mehr das Symptomcluster beinhaltende Symptome (z. B. Schmerz, Schlafstörung und

Fatigue) tatsächlich vorhanden sind, desto größer ist das Risiko für niedrige Funktionalitätswerte (Given et al., 2001).

Anhand des PIF + Stimmungsstörung-Symptomclusters konnten eine Reihe aktueller Studien diese Ergebnisse bestätigen und weiterführende Erkenntnisse liefern (Cheng und Lee, 2011; Oh et al., 2012; Lin et al., 2013; Zoëga et al., 2013). Bei (chirurgischen) Patienten mit Bronchialkarzinom, die ein PIF + Stimmungsstörung-Symptomcluster aufwiesen, zeigte sich eine signifikant verschlechterte Funktionalität und Lebensqualität (Lin et al., 2013). Oh et al. (2012) bestimmten direkte und indirekte Assoziationen (Symptomcluster) zwischen Schmerz, Schlafstörung, Fatigue und depressiver Verstimmung und berechneten deren Einfluss auf die funktionelle Leistungsfähigkeit. Das Symptomcluster hat demnach stärkeren negativen Einfluss auf die Funktionalität und die Lebensqualität von Tumorpatienten verglichen mit dem Einfluss ausgehend von den Einzelsymptomen. Die Autoren gehen daher davon aus, dass mehrere Einzelsymptome bzw. Symptomcluster und deren komplexe Wechselwirkungen synergetisch auf die Lebensqualität und Funktionalität wirken (ebd.). Auch bei einer Studienpopulation von älteren Tumorpatienten zeigten sich ähnliche Resultate (Cheng und Lee, 2011). Patienten, die gleichzeitig unter dem PIF + Stimmungsstörung-Symptomcluster litten, wiesen die schlechteste Funktionalität und die niedrigste Lebensqualität auf. Nach Adjustierung für Geschlecht, Alter, Begleiterkrankungen, Erkrankungsstadium und Art der Behandlung konnten 8,7 bis 52,9 Prozent der Varianz des funktionellen Status (soziales-, physisches-, emotionales- und funktionales Wohlbefinden) und der Lebensqualität durch das Symptomcluster erklärt werden (ebd.). Die Varianz von Lebensqualität führten Zoëga et al. (2013), nach Adjustierung für Alter und Geschlecht, zu 33,6 Prozent auf das PIF + Stimmungsstörung-Symptomcluster zurück.

Inzwischen ist darüber hinaus bekannt, dass nicht nur das Vorhandensein oder Fehlen von Symptomclustern bzw. von (einzelnen) Clustersymptomen, sondern auch die Intensität der (Einzel-)Symptome innerhalb eines Symptomclusters Auswirkungen auf die patientenbezogenen Ergebnisse hat. Patienten, die zugleich hohe Intensitätswerte für Schmerz, Schlafstörung, Fatigue und depressive Verstimmung (PIF + Stimmungsstörung-SC) aufwiesen, zeigten statistisch und klinisch signifikant niedrige Werte für Lebensqualität (Miaskowski et al., 2006). Im umgekehrten Fall war der Karnofsky-Index (KPS) bei Patienten signifikant erhöht, wenn die vier Symptome nur niedrig ausgeprägt waren (ebd.). Diese Erkenntnis wurde 2010 in einer longitudinalen Untersuchung noch einmal bestätigt (Dodd et al., 2010). Patienten, bei denen zeitgleich hohe Intensitätswerte für die vier zuvor genannten Symptome (PIF + Stimmungsstörung-

SC) gemessen wurden, wiesen die schlechteste Funktionalität und die niedrigste Lebensqualität an allen drei zeitlich aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten auf (ebd.). Untersuchungen von Wang et al. (2008) lassen allgemeingültigere Aussagen zu. Sie konnten nachweisen, dass Tumorsymptomcluster mit dem Alltagsleben der Patienten, im Besonderen mit der generellen Aktivität, der Gemütslage, der Arbeit, den Beziehungen, dem Gehen und der Lebensfreude im negativen Sinne interferieren (ebd.).

1.6.1 Einfluss von Symptomclustern auf die Mortalität und Überlebenszeit von Tumorpatienten

Untersuchungen, ob bzw. inwieweit Tumorsymptomcluster die Mortalität und die Überlebenszeit von onkologischen Patienten beeinflussen, sind ein noch kaum erforschter Teilaspekt des Tumorsymptomcluster-Forschungsfeldes. Daher ist auch wenig über die Funktion von Tumorsymptomclustern als „Prognosewerkzeug“ bekannt. Bei Patienten mit Bronchialkarzinom wurde die Mortalität in einem Zeitraum von 6 bis 19 Monaten nach Diagnosestellung untersucht (Gift et al., 2003). Hierbei zeigte sich, dass der Zeitpunkt des Todes nicht nur vom Patientenalter und dem Tumorstadium (zum Zeitpunkt der Diagnosestellung) abhängig war, sondern auch von der Symptomintensität der Tumorsymptome innerhalb eines Symptomclusters. Ein weitgefassstes Symptomcluster (Fatigue, Kraftlosigkeit, Gewichtsverlust, verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen und Geschmacksveränderung) konnte als ein unabhängiger Prädiktor für den Überlebenszeitraum der Patienten ausgemacht werden (ebd.).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Länge des medianen Überlebens bei fortgeschrittener Tumorerkrankung und der Anzahl der ausgeprägten Symptomcluster konnte durch Jimenez et al. (2011) festgestellt werden. Je mehr Symptomcluster („Desorientiertheit-“, „Psychoneurologisches-“, „Appetitlosigkeit-Kachexie-“, „Gastrointestinales-SC“) die Patienten parallel erlebten, desto kürzer war ihr medianes Überleben (kein SC: 52 Tage; ein SC: 38 Tage; zwei SC: 23 Tage; drei SC: 19 Tage). Des Weiteren konnte in der gleichen Studie eruiert werden, dass auch die Anzahl der Clustersymptome, welche die Patienten de facto erlebten, prognostische Aussagen über das Überleben zuließen. Zeigten die Patienten beispielsweise keine Übelkeit oder Erbrechen bzw. nur ein Symptom davon, betrug ihre mediane Überlebenszeit 62 Tage. Traten bei den Patienten beide Symptome gleichzeitig auf, verringerte sich das mediane Überleben auf 36 Tage. So konnte gezeigt werden, dass sowohl eine steigende Anzahl der ausgeprägten Clustersymptome innerhalb eines Symptomclusters als auch eine Zunahme der parallel erlebten verschiedenen Symptomcluster sich negativ auf das (mediane) Patientenüberleben auswirken (ebd.).

Aktas et al. (2012) fanden drei Symptomcluster als mögliche Prädiktoren für ein kürzeres Überleben („Fatigue-Appetitlosigkeit-Kachexie-SC“ (engl.: fatigue/anorexia–cachexia cluster), „Aerodigestive-SC“ (engl.: aerodigestive cluster) und das „Debilität-SC“ (engl.: debility cluster)). Die Untersuchung konnte ebenfalls bestätigen, dass je mehr verschiedene Symptomcluster bei einem Tumorpatienten zeitgleich ausgeprägt sind, desto wahrscheinlicher ist eine geringere Überlebenszeit (ebd.).

1.7 Zusammenfassung des Forschungsstandes und Überblick über offene Forschungsfragen

Der aktuelle Erkenntnisstand der Symptomcluster-Forschung lässt sich wie folgt zusammenfassen. Tumorsymptomcluster sind ein neuer aber bereits gut untersuchter Forschungsgegenstand. Das Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster kann als etabliertes Symptomcluster bei onkologischen Patienten angesehen werden. Tumorsymptomcluster beeinflussen messbar patientenbezogene Ergebnisse und lassen unter Umständen diesbezüglich Prognosen zu.

Man kann davon ausgehen, dass das Vorliegen und die Anzahl von Symptomclustern sowie die Anzahl und die Intensität der im Cluster beinhalteten Symptome negativ mit dem funktionellen Status, der Lebensqualität und der Überlebenszeit von Tumorpatienten korrelieren. Diese und weitere Erkenntnisse untermauern nicht nur die Relevanz des Symptomcluster-Forschungsfeldes, sondern sollen langfristig auch genutzt werden, um clusterspezifische Interventionsstrategien zu entwickeln.

Trotz der umfangreichen Studien und Untersuchungen, die in den letzten Jahren hinsichtlich Tumorsymptomclustern durchgeführt wurden, sind einige Teilaspekte bisher nicht bzw. nur unzureichend erforscht. Beispielsweise ist die Stabilität von Symptomclustern im zeitlichen Verlauf nahezu unbekannt (Aktas et al., 2010; Kirkova et al., 2010). Der Zusammenhang zwischen verschiedenen Symptomclustern und der Funktionalität sowie der Lebensqualität von Tumorpatienten ist zwar schon mehrfach untersucht und belegt worden, der longitudinale Einfluss von Tumorsymptomclustern auf patientenbezogene Ergebnisse ist jedoch immer noch weitgehend unklar (Xiao, 2010). So ist bisher noch nicht untersucht worden, inwieweit sich die Funktionalität und Lebensqualität von Tumorpatienten ändert, wenn Symptomcluster im Zeitverlauf stabil bestehen bleiben, neu auftreten oder sich auflösen.

Bekannt ist, dass, verglichen mit Einzelsymptomen, Tumorsymptomcluster einen größeren negativen Einfluss auf die Funktionalität und die Lebensqualität von onkologischen Patienten bewirken (Dodd et al., 2010; Oh et al., 2012). Ein Umkehrversuch, der diese Erkenntnis verfestigen würde, steht noch aus. Leisten könnte dies der Nachweis, dass auch das Auflösen eines Symptomclusters stärkere (positive)

Auswirkungen auf die Funktionalität und Lebensqualität hat, als die Reduktion eines Einzelsymptoms.

Vor mehr als zehn Jahren bezeichneten Miaskowski et al. (2004) das Symptomcluster-Forschungsfeld als „neues Grenzgebiet der Symptommanagement-Forschung“ (engl.: „Symptom Clusters: The New Frontier in Symptom Management Research“). Trotz der inzwischen diesbezüglich hinzugewonnenen beachtlichen Erkenntnisse gilt diese Einschätzung uneingeschränkt nach wie vor.

2 Zielstellung

Hauptziel dieser Post-hoc-Studie ist es, den Einfluss des Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomclusters auf Tumorpatienten zu untersuchen und hiermit zum aktuellen wissenschaftlichen Diskurs im Bereich der Tumorsymptomcluster-Forschung beizutragen. Hierfür werden einerseits einige bereits von anderen Autoren postulierte Forschungsergebnisse überprüft und andererseits bisher noch nicht bzw. nur unzureichend untersuchte Teilaspekte beleuchtet.

2.1 Fragestellungen

Im Kontext der Symptomcluster-Forschung ergeben sich für Tumorpatienten mit anhaltenden Schmerzen hinsichtlich des Symptomerlebens folgende Fragen:

- Ist das PIF-Symptomcluster in der Studienpopulation, d. h. bei Tumorpatienten mit initialem Schmerz, zu finden?
- Wie stabil ist das PIF-Symptomcluster im zeitlichen Verlauf?
- Welchen Einfluss hat das PIF-Symptomcluster auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktionalität (physische-, rollenbezogene-, emotionale-, kognitive- und soziale Funktionalität) der Tumorpatienten?
- Hat eine Veränderung des PIF-Symptomclusters zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (stabiles Bestehen, Neuauftreten oder Auflösen) einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktionalität von Tumorpatienten?
- Hat eine Veränderung des PIF-Symptomclusters im Vergleich zu einer Einzelsymptomreduktion (ausschließliche Schmerzreduktion) einen größeren Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktionalität der Tumorpatienten?

2.2 Hypothesen

Aus der Zielstellung und den Fragestellungen der Arbeit wurden folgende, zum Teil aufeinander aufbauende, Hypothesen abgeleitet:

In der Gruppe von Tumorpatienten mit initialem Schmerz tritt das PIF Symptomcluster häufig auf.

$$H_1: \mu_K \neq \mu_I$$

$$H_0: \mu_K = \mu_I$$

Das PIF Symptomcluster bleibt bei den Tumorpatienten im Untersuchungszeitraum stabil bestehen.

$$H_1: \mu_K \neq \mu_I$$

$$H_0: \mu_K = \mu_I$$

Das PIF-Symptomcluster beeinflusst bei Tumorpatienten die Lebensqualität und Funktionalität (physische-, rollenbezogene-, emotionale-, kognitive- und soziale Funktionalität) negativ.

$$H_1: \mu_K \neq \mu_I$$

$$H_0: \mu_K = \mu_I$$

Veränderungen des PIF-Symptomclusters zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (stabiles Bestehen, Neuauftreten oder Auflösen) gehen mit entsprechenden Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Funktionalität einher.

$$H_1: \mu_K \neq \mu_I$$

$$H_0: \mu_K = \mu_I$$

- Entsteht bei Tumorpatienten ein PIF-Symptomcluster neu, hat dies negative Auswirkung auf deren Lebensqualität und Funktionalität.

$$H_1: \mu_K \neq \mu_I$$

$$H_0: \mu_K = \mu_I$$

- Löst sich bei Tumorpatienten ein PIF-Symptomcluster auf, verbessert sich deren Lebensqualität und Funktionalität.

$$H_1: \mu_K \neq \mu_I$$

$$H_0: \mu_K = \mu_I$$

- Persistiert bei Tumorpatienten ein PIF-Symptomcluster bleibt deren für Lebensqualität und Funktionalität unverändert.

$$H_1: \mu_K \neq \mu_I$$

$$H_0: \mu_K = \mu_I$$

Das Auflösen des PIF-Symptomclusters hat einen größeren positiven Effekt auf die Lebensqualität und Funktionalität von Tumorpatienten, verglichen mit einer ausschließlichen Schmerzreduktion (Einzelsymptomreduktion).

$$H_1: \mu_K \neq \mu_I$$

$$H_0: \mu_K = \mu_I$$

3 Material und Methoden

3.1 Datengrundlage und Studienteilnehmer

Diese Arbeit entspricht einer sekundären Datenanalyse (Post-hoc-Analyse) basierend auf einer randomisierten Multicenterstudie mit dem Titel: „Förderung des schmerzbezogenen Selbstmanagements von onkologischen Patienten durch eine ressourcenorientierte überleitende Pflegeintervention“ (engl.: „Improvement of pain related self management for oncologic patients through a trans institutional modular nursing intervention“) (Landenberger, 2008; Jahn et al., 2009; Jahn et al., 2010; Jahn, 2011; Jahn et al., 2014). Sie wurde, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) (FKZ 01GT0601), in den Jahren 2007 bis 2011 durchgeführt.

Das Ziel dieser Studie war die Evaluation einer Pflegeintervention, die zu einer Verbesserung des schmerzbezogenen Selbstmanagements bei Tumorpatienten führen sollte (ebd.). Die Untersuchung wurde auf 18 Stationen in zwei deutschen Universitätskliniken durchgeführt (Jahn, 2011: 18). Vorab erfolgte in beiden Studienzentren eine positive Begutachtung durch die zuständigen Ethikkommissionen (ebd.). Einschlusskriterien für die Studie waren ein Alter zwischen 18 und 80 Jahren (der teilnahmebereiten Patienten), eine diagnostizierte Tumorerkrankung und mehr als drei Tage persistierende Schmerzen mit einer mittleren Schmerzintensität von größer bzw. gleich 3 von 10 auf einer Numerischen Rating Skala (NRS) (ebd.: 19). Darüber hinaus waren Deutschkenntnisse in Wort und Schrift von Nöten. Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn ihre körperliche Leistungsfähigkeit stark eingeschränkt war (ECOG 4), ein Alkohol- oder Medikamentenabusus bestand, eine Operation innerhalb der letzten drei Tage stattgefunden hat oder wenn die Patienten Desorientiertheit (zu Datum, Ort und Situation) aufwiesen (ebd.).

In der Studie wurden zwei Gruppen, eine Kontroll- und eine Interventionsgruppe, miteinander verglichen (ebd.: 19-20). Bei den Patienten auf den Interventionsstationen wurde neben der Standardschmerzbehandlung die ressourcenorientierte Pflegeintervention durchgeführt. Diese bestand aus drei Modulen: „Pharmakologisches Schmerzmanagement“, „Non-pharmakologisches Schmerzmanagement“ und „Schmerzbezogenes Entlassungsmanagement“. Die Patienten auf den Kontrollstationen erhielten hingegen Standardschmerztherapie und klinikübliche Pflege (ebd.).

Die primäre Fragestellung der Studie war, ob durch die Intervention bei onkologischen Patienten, im Vergleich zur kliniküblichen pflegerischen Versorgung, die kognitiven Barrieren für ein erfolgreiches schmerzbezogenes Selbstmanagement im stärkeren Maß reduziert werden können (ebd.: 16). Diesbezüglich konnte festgestellt werden, dass die Pflegeintervention bei Tumorpatienten mit Tumorschmerz eine signifikante Verminderung der kognitiven Einstellungsbarrieren gegen die medikamentöse

Schmerzbehandlung bewirkte (ebd.: 37).

Über die gesamte Studiendauer betrachtet, resultierte aus dem Abbau kognitiver Barrieren darüber hinaus auch eine signifikante Reduktion der maximalen und durchschnittlichen Schmerzintensität (ebd.: 40, 53). Weiterhin führte die Pflegeintervention langfristig gesehen zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität (HRQoL), allerdings nicht zu einer verbesserten Funktion (ebd.: 44-45, 55-56).

Insgesamt konnte die Studie die Wirksamkeit der ressourcenorientierten überleitenden Pflegeintervention in Bezug auf das schmerzbezogene Selbstmanagement der Tumorpatienten belegen (ebd.: 58).

Die vorliegende Arbeit nutzt den für die zuvor beschriebene Studie erstellten Datensatz für eine sekundäre Datenanalyse. Hierbei wurden beide Vergleichsgruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) zu einer einzigen Gesamtstichprobe zusammengefasst. Diese beinhaltet 207 Patienten. Die Zusammenfassung der Untersuchungsgruppen erscheint im Hinblick auf sekundär durchzuführende Analysen zunächst problematisch. Allerdings dürfte dies, wenn überhaupt, nur geringe Auswirkungen auf die aktuellen Untersuchungen haben. Die jetzige Evaluation der Einflüsse des Symptomclusters auf die Lebensqualität und Funktionalität der Patienten erfolgt in den Messzeitpunkten t0 und t1. Bei diesen Messzeitpunkten waren in der ursprünglichen klinischen Studie keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

„Im Bezug auf die mittlere Schmerzintensität zeigte die Interventionsgruppe keine signifikant geringere Ausprägung am siebten Tag nach Entlassung aus dem Krankenhaus.“ (Jahn, 2011: 40)

„Im Vergleich zu den Patienten in der Kontrollgruppe führte die Verbesserung des Schmerzmanagements bei den Patienten der Interventionsgruppe durch die ressourcenorientierte überleitende Pflegeintervention hinsichtlich der globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Funktionalität bezogen auf Physis, Rolle, Emotion, Kognition und soziale Kontakte am siebten Tag nach der Entlassung aus der Klinik zu keiner signifikanten Verbesserung (...).“ (ebd.: 44)

Aus der durchgeführten Intervention könnte allenfalls eine verminderte Stabilität des PIF-Symptomclusters im Zeitverlauf resultieren. Jedoch wäre dies nicht unbedingt von Nachteil, da in den folgenden Analysen Veränderungen des PIF-Symptomclusters zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (stabiles Bestehen, Neuauftreten oder Auflösen) miteinander verglichen werden sollen und hierzu ausreichend Vergleichswerte benötigt werden.

3.2 Definition des PIF-Symptomclusters in der vorliegenden Arbeit

Die Untersuchungen und Analysen der vorliegenden Studie basieren auf dem theoretischen Rahmenkonzept des Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-

Symptomclusters. Wie bereits zuvor beschrieben, handelt es sich um ein weit verbreitetes und eingehend erforschtes Tumorsymptomcluster (Dodd et al., 2001; Beck et al., 2005; Hoffman et al., 2007; Kozachik und Bandeen-Roche, 2008; Aktas et al., 2010; Kirkova et al., 2010; Kwekkeboom et al., 2010a; Kwekkeboom et al., 2010b; Xiao, 2010; Kirkova et al., 2011a; Kwekkeboom et al., 2012). Daher eignet sich das PIF-Symptomcluster ausgezeichnet, um auf dessen Grundlage Auswirkungen auf patientenbezogene Ergebnisse zu untersuchen.

Bisher existieren keine einheitliche Definition oder einheitliche Erfüllungskriterien für ein PIF-Symptomcluster. In der gegenwärtigen Untersuchung wird das Bestehen bzw. das Nichtbestehen des PIF-Symptomclusters bei den Tumorpatienten an der Symptomintensität der drei Clustersymptome festgemacht. Es wurde definiert, dass ein Patient die PIF-Symptomcluster-Bedingungen erfüllt, wenn dieser gleichzeitig die Symptome Schmerz, Fatigue und Schlafstörung mit einer Intensität von mehr als 30 von 100 Punkten aufweist. Es wurde bewusst dieser Schwellenwert ($> 30/100$) gewählt, da dieser jeweils geringstenfalls einer „moderaten“ Intensitätsausprägung der drei Symptome entspricht (Given et al., 2008).

3.3 Instrumentarien

Die Lebensqualität und die Funktionalität bzw. die Funktionsfähigkeit sind Endpunkte, die letztendlich nur der Patient selbst einschätzen und bewerten kann (Brettschneider et al., 2011: 21). Um den subjektiv empfundenen Schweregrad der Tumorsymptome und die daraus resultierenden Einschränkungen und Belastungen erfassen zu können, wurde eine Patientenbefragung (patientenberichtete Ergebnisse (PRO)) mittels Fragebogen durchgeführt (ebd.). Hierzu wurde der „EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0) Fragebogen“ der European Organization for Research and Treatment of Cancer verwendet (Aaronson et al., 1993; EORTC Study Group on Quality of Life, 1995; Küchler und Bullinger, 2000: 151-152; Fayers et al., 2001; Schwarz und Hinz, 2001; Schumacher et al., 2003: 77-82; Scott et al., 2008; Waldmann et al., 2013). Dieser Fragebogen gilt als ein Standardinstrument zur Bestimmung von Lebensqualität von Tumorpatienten (Aaronson et al., 1993; Küchler und Bullinger, 2000: 151-152; Fayers et al., 2001; Schumacher et al., 2003: 78-79). Er umfasst 30 Fragen (engl.: items), welche durch Selbsteinschätzung beantwortet werden sollen. Aus den 30 Fragen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens können mehrere Einzel-Item-Messdaten und Mehrfach-Item-Skalenwerte errechnet werden (Punktwerte mit einer Range von 0 - 100). Diese beinhalten eine Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus / Lebenszufriedenheit), fünf Funktionsskalen (physische-, rollenbezogene-, emotionale-, kognitive- und soziale Funktionalität), drei

Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit / Erbrechen) und die Symptomausprägung für sechs Einzel-Items (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlafstörung, Obstipation, Diarrhoe und (durch Erkrankung oder Therapie bedingte) finanzielle Schwierigkeiten) (ebd.).

Die Befragung wurde im Verlauf des Studienzeitraumes an vier Messzeitpunkten durchgeführt. Die erste Befragung fand zeitnah nach der stationären Aufnahme statt (t0, Studienbeginn (engl.: baseline)), die zweite einen Tag vor Entlassung (t1), die dritte am siebten Tag nach Entlassung (t2) und die vierte am Tag 28 nach Entlassung (t3).

3.4 Datenanalyse

Die gesamte statistische Auswertung wurde mit dem Programm „IBM® SPSS® Statistics“, Versionen 19 bis 22, durchgeführt. Mit Hilfe von deskriptiver Statistik wurden mehrere beschreibende Ergebnisse gefunden. So konnten die Charakteristika der Studiengruppe kenntlich gemacht werden. Des Weiteren konnten hierdurch Symptomintensitäten, Prävalenzen, das gemeinsame Auftreten (clustern) von Tumorsymptomen und die Stabilität von Symptomclustern analysiert werden. Auch Aussagen über den Einfluss von Symptomclustern auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktionalität der Patienten ließen sich so treffen. Die Prüfungen auf statistische Signifikanz der Ergebnisse erfolgten auf Basis von Mittelwertvergleichen (T Tests für unabhängige Stichproben). Die Signifikanzschwelle für alle statistischen Analysen wurde auf $p < 0,05$ für den 2-seitigen Test festgesetzt.

3.4.1 Patientengruppenbildung für Gruppenvergleiche

Für die statistischen Analysen wurden verschiedene Vergleichsgruppen gebildet, um mögliche signifikante Gruppenunterschiede finden zu können.

So wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt, je nachdem, ob bei der zweiten Messung das PIF-Symptomcluster im Vergleich zur Baseline-Messung stabil geblieben ist (persistierte), sich aufgelöst hat oder neu aufgetreten ist. Diese Sortierung diente u. a. der Evaluation des Einflusses des PIF-Symptomclusters auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktionalität (physische-, rollenbezogene-, emotionale-, kognitive- und soziale Funktionalität) der Studienpatienten.

Es wurden die Mittelwerte von je zwei Patientengruppen verglichen (T-Test für unabhängige Stichproben). Bei der ersten Gruppe war das PIF-Symptomcluster bei der Baseline-Messung (t0) vorhanden und hat sich zum zweiten Messzeitpunkt (t1) aufgelöst (PIF-SC vorhanden in t0 und nicht vorhanden in t1). Bei der zweiten Gruppe ist bei der zweiten Messung ein PIF-Symptomcluster neu aufgetreten (PIF-SC nicht vorhanden in t0 und vorhanden in t1).

Des Weiteren wurden die Patienten, bei denen sich das PIF-Cluster auflöst (PIF-SC vorhanden in t0 und nicht vorhanden in t1), mit denen mit stabilem PIF-Symptomcluster verglichen (PIF-SC vorhanden in t0 und in t1).

In einer weiteren Gegenüberstellung wurden die Mittelwerte der Patienten, bei denen ein PIF-Cluster in t1 neu aufgetreten ist (PIF-SC nicht vorhanden in t0 und vorhanden in t1), mit denen mit stabilem Symptomcluster (PIF-SC vorhanden in t0 und in t1) verglichen.

Darüber hinaus wurde überprüft, ob eine Veränderung des Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomclusters einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität und Funktionalität der Tumorpatienten hat im Vergleich zur reinen Intensitätsreduktion eines Einzelsymptoms. Hierzu waren drei aufeinanderfolgende Analyseschritte mit drei verschiedenen Vergleichsgruppen nötig. Der erste Schritt dieser statistischen Überprüfung war der Vergleich der Mittelwerte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Funktionalität, abhängig davon, ob das PIF-Symptomcluster stabil im Messzeitpunkt t1 war oder sich zu dieser Messung aufgelöst hat.

Um zu prüfen, welche Auswirkungen eine Einzelsymptomreduktion auf die Lebensqualität und Funktionalität hatten und ob dieser Effekt schwächer war als das Auflösen eines PIF-Symptomclusters, wurden zwei weitere Analyseschritte durchgeführt. Zuerst wurden die Patienten mit stabilem oder verstärktem Schmerz am zweiten Messzeitpunkt (Schmerzintensität in t1 \geq Schmerz in t0) mit denen mit vermindertem Schmerzerleben (Schmerzintensität in t1 $<$ Schmerz in t0) verglichen.

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass hierbei der Effekt des Auflösens des PIF-Symptomclusters als Störfaktor (engl.: confounder) beinhaltet ist. Daher wurde ein dritter T-Test zum Ausschluss dieses Confounders angeschlossen. Wieder wurden Gruppenunterschiede in den Funktionalitäten und in der Lebensqualität verglichen. In diesem Fall bestand die erste Vergleichsgruppe aus Patienten mit stabilem PIF-Symptomcluster und stabilen oder verstärkten Schmerzen (PIF-SC vorhanden in t0 und in t1 & Schmerz in t1 \geq Schmerz in t0). Die zweite Vergleichsgruppe zeigte ein stabiles PIF-Symptomcluster und verminderte Schmerzen am zweiten Messzeitpunkt (PIF-SC vorhanden in t0 und in t1 & Schmerz in t1 $<$ Schmerz in t0).

Abschließend wurden die Ergebnisse des ersten und des dritten T-Tests miteinander verglichen.

3.4.2 Hierarchische Clusteranalyse

Um initial zu überprüfen, ob das PIF-Symptomcluster in der Patientenkohorte nachzuweisen ist, wurde eine „hierarchische Clusteranalyse“ durchgeführt. Clusteranalysen entsprechen mehreren explorativen multivariaten statistischen Methoden mit dem Ziel Objekte bzw. Personen mit jeweils mehreren Merkmalen

(Variablen) in Gruppen (Clustern) zusammenzufassen (Janssen und Laatz, 2013: 489). Die in einem Cluster zusammengefassten Objekte weisen eine möglichst ähnliche Variablenausprägung auf (homogene Objekte). Verschiedene durch homogene Objekte gebildete Cluster sollen sich möglichst stark voneinander unterscheiden, d. h. heterogen sein (ebd.). Bei der hierarchischen Clusteranalyse basiert die Clusterbildung auf der Berechnung von Ähnlichkeits- oder Distanzmaßen. Objekte mit kleiner Distanz bzw. großer Ähnlichkeit werden gruppiert (ebd.: 490). Am Anfang der hierarchischen Analyse entspricht jedes Objekt einem eigenen Cluster (ebd.: 490-491). Im ersten Analyseschritt werden die beiden Objekte mit der größten Ähnlichkeit bzw. kleinsten Distanz zu einem Cluster zusammengefasst. Im weiteren stufenweisen Verlauf können sich erneut Objekte zu einem Cluster zusammenschließen, Objekte können sich einem zuvor gebildeten Cluster anschließen oder mehrere bereits ausgebildete Cluster können fusionieren. Im letzten Analyseschritt sind alle Objekte in einem einzigen Cluster zusammengefasst. Somit erfolgt eine stufenweise (hierarchische) Clusterbildung (agglomeratives Clustern) (ebd.).

Als Distanzmaß zur Abstandsbestimmung zwischen zwei Objekten wurde der „Quadierte Euklidische Abstand“ (Messniveau) gewählt. Als Fusionierungsalgorithmus zur Clusterbildung wurde „Linkage zwischen den Gruppen“ (Cluster-Methode) verwendet. Die Ergebnisse der Clusteranalysen wurden tabellarisch als Zuordnungsübersicht (Zuordnungsmatrix) ausgegeben und graphisch als Dendrogramm dargestellt.

3.4.3 Visualisierungen

Zur Veranschaulichung wurden der Datensatz und die Ergebnisse auf verschiedene Weise visualisiert. Um das Bestehen und die Entwicklung des PIF-Symptomclusters für jeden Probanden ersichtlich zu machen, wurde der Datensatz aufbereitet und in Anlehnung an die sog. „Heatmap“-Methode koloriert. Eine Heatmap entspricht einer graphischen Darstellung einer Datentabelle, bei der die in der Datenmatrix beinhalteten individuellen (Mess-)Werte einer Farbpalette zugeordnet werden (Rodrigues, 2013: 81). Es kann praktischer und vorteilhafter sein, anstatt eine numerische Datentabelle anzugeben, eine Abbildung zu erstellen, bei der die variierenden (Daten-)Werte in einem Raster von variierenden Farben gezeigt werden (ebd.). So lassen sich in einem großen Datensatz schnell und intuitiv besonders markante Werte oder etwaige Muster erkennen. Der Datensatz wurde in der Hinsicht aufbereitet, dass das Vorkommen des PIF-Symptomclusters und das gemeinsame Symptomauftreten von Schmerz & Fatigue, Schlafstörung & Fatigue, sowie Schmerz & Schlafstörung farbkodiert dargestellt wird. Anhand der Abbildung kann auf diese Weise das Vorhandensein, das Persistieren, das

Neuaufreten oder das Auflösen eines PIF-Symptomclusters für jeden einzelnen Patienten zu jedem der vier Messzeitpunkte abgelesen werden.

Um einen Eindruck von einer Korrelation der jeweiligen Symptomstärken von zwei gemeinsam auftretenden Symptomen (Schmerz & Fatigue, Schlafstörung & Fatigue und Schmerz & Schlafstörung) zu gewinnen, wurden die Symptomstärken in einem dreidimensionalen Säulendiagramm eingetragen. Die Intention hierbei war es zu überprüfen, ob die Intensitäten von zwei gemeinsam auftretenden Symptomen zufällig verteilt sind oder ob sie positiv miteinander in Beziehung stehen.

Weitere Grafiken wurden erstellt, um Merkmale von Krankheitsbild, Krankheit, Syndrom, Symptomcluster, Sequenz sowie Symptomenkomplex zu verdeutlichen. Darüber hinaus sollen die Grafiken Wechselwirkungen bzw. Auswirkungen von Schmerz, Fatigue sowie Schlafstörung visualisieren, ebenso wie die Studienverweildauer der Patienten. Die Grafiken dienen weiterhin der Darstellung von Entwicklungen der Symptomintensitäten im Zeitverlauf, der Abbildungen von Veränderungen der Lebensqualität und Funktionalität sowie der Erläuterung von Studienvergleichsgruppen bzw. der Analyseschritte.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Studiengruppe

Die Studiengruppe bestand aus 207 Patienten mit verschiedenen Tumordiagnosen in unterschiedlichen Stadien. Alle Basischarakteristika der Studienteilnehmer sind der **Tabelle 1** zu entnehmen. Das mittlere Alter betrug, mit einer Spannweite von 24 bis 80 Jahren, 56,8 Jahre (SD 12,3). Das Geschlechterverhältnis war weitgehend ausgeglichen, 42,5% der Studienteilnehmer waren weiblich und 57,5% männlich. Aufgrund der onkologischen Erkrankung erhielten die Patienten eine antineoplastische Chemotherapie, eine Radiatio und/oder Operation. Die Mehrzahl (58,0%) wurde mit einem kombinierten Therapieregime behandelt. Die Leistungsfähigkeit (ECOG Leistungsstatus) der Studienpatienten war größtenteils schlecht. Die überwiegende Mehrheit der Studiengruppe hatten mäßige bzw. ausgeprägte körperliche Einschränkungen (ECOG 2: 39,5%; ECOG 3: 40,0%). Tumorschmerzen wurden zu 45,8% mit Schmerzmitteln der dritten Stufe des WHO-Stufenschemas behandelt. In 40,3% der Fälle war ein Medikament der ersten Stufe zur Schmerztherapie ausreichend. 156 Patienten (75,4%) nahmen an dem gesamten Studienzeitraum (t₀ - t₃ / Studienbeginn bis Tag 28 nach stationärer Entlassung) teil und lieferten so Daten zu allen vier Messzeitpunkten. Insgesamt schieden 51 Studienteilnehmer (24,6%) verfrüht vor Studienende aus. 45 Probanden (21,7%) brachen nach dem dritten Messzeitpunkt (t₀ - t₂ / Studienbeginn bis Tag sieben nach stationärer Entlassung) ab, fünf (2,4%) nach dem zweiten Messzeitpunkt (t₀ - t₁ / Studienbeginn bis einen Tag vor stationärer Entlassung) und ein Patient (0,5%) verließ die Studie bereits nach dem ersten Messzeitpunkt (t₀ / Studienbeginn) (**Abbildung 3**). Der durchschnittliche Untersuchungszeitraum der Patienten betrug 31,3 Tage (SD 13,1). Davon machte der stationäre Beobachtungszeitraum im Mittel 8,6 Tage (SD 9,0) aus. Daher war eine mehrwöchige Zeitspanne für longitudinale Untersuchungen gegeben.

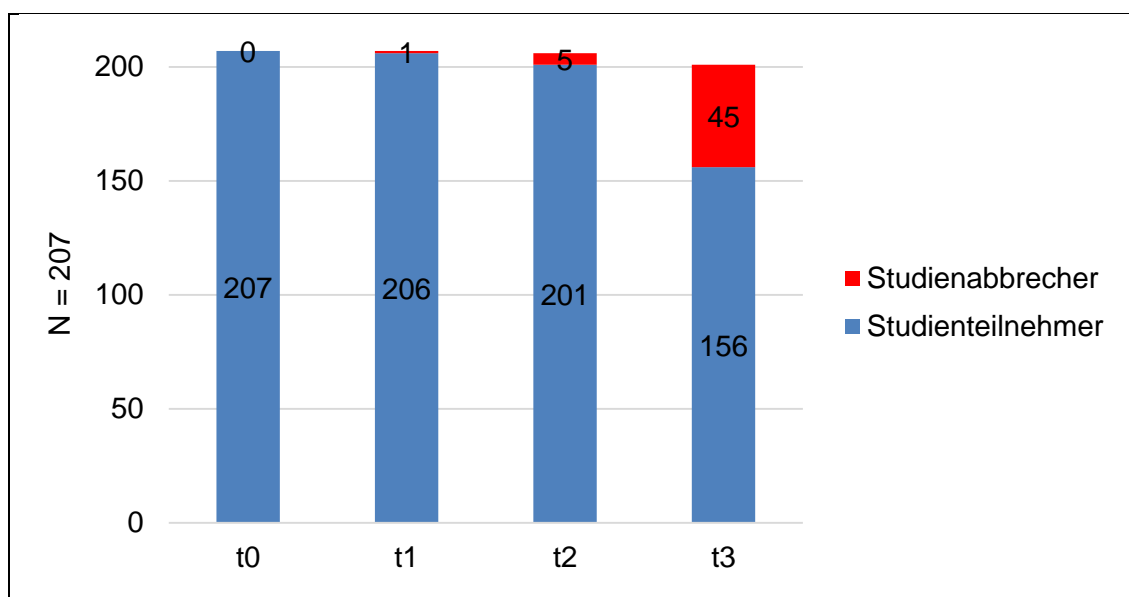


Abbildung 3 - Studienverweildauer / Studienteilnehmer und Studienabbrecher

4.2 Prävalenzen und Symptomintensitäten der tumorbegleitenden Symptome

Für die Prävalenzberechnungen wurde festgelegt, dass ein Patient eines der genannten Symptome eindeutig aufweist, wenn bei diesem ein Intensitäts-Schwellenwert von 30 Punkten ($> 30/100$) überschritten wird. Dies entspricht jeweils mindestens einem „moderaten“ Schweregrad (Given et al., 2008). **Tabelle 2** zeigt eine hierarchische Aufstellung nach den Symptomprävalenzen und den Symptomintensitäten. Diese korrelieren miteinander und lassen eine eindeutige Rangfolge erkennen. Schmerz, Fatigue und Schlafstörung sind unter Berücksichtigung der Häufigkeiten und der Intensitäten die drei Symptome mit den jeweils höchsten Werten bei allen Messzeitpunkten. Im Zeitverlauf ändert sich die Rangfolge kaum, nur die Symptome Schmerz und Fatigue tauschen die Plätze eins und zwei. Mit Ausnahme von Dyspnoe sinkt bei allen Symptomen der Schweregrad im zeitlichen Verlauf ab (**Abbildung 4**). Insbesondere (Tumor-)Schmerzen (-18,7 Punkte (SD 31,3)) und Schlafstörung (-16,1 Punkte (SD 41,2)) schwächen zunehmend im Verlauf des Beobachtungszeitraumes ab (**Tabelle 3**). Zu Studienbeginn ist die Intensität für die Symptome Schmerz, Fatigue und Schlafstörung als „schwerwiegend“ einzuschätzen (ebd.). Über den Zeitraum von Studienbeginn bis Tag 28 nach stationärer Entlassung sinken zwar die Intensitätswerte für diese drei Symptome kontinuierlich ab, dennoch ist für Schmerz und Fatigue die Symptomstärke weiterhin „schwerwiegend“. Bei der Schlafstörung sinkt der Schweregrad auf ein „moderates“ Level ab (ebd.).

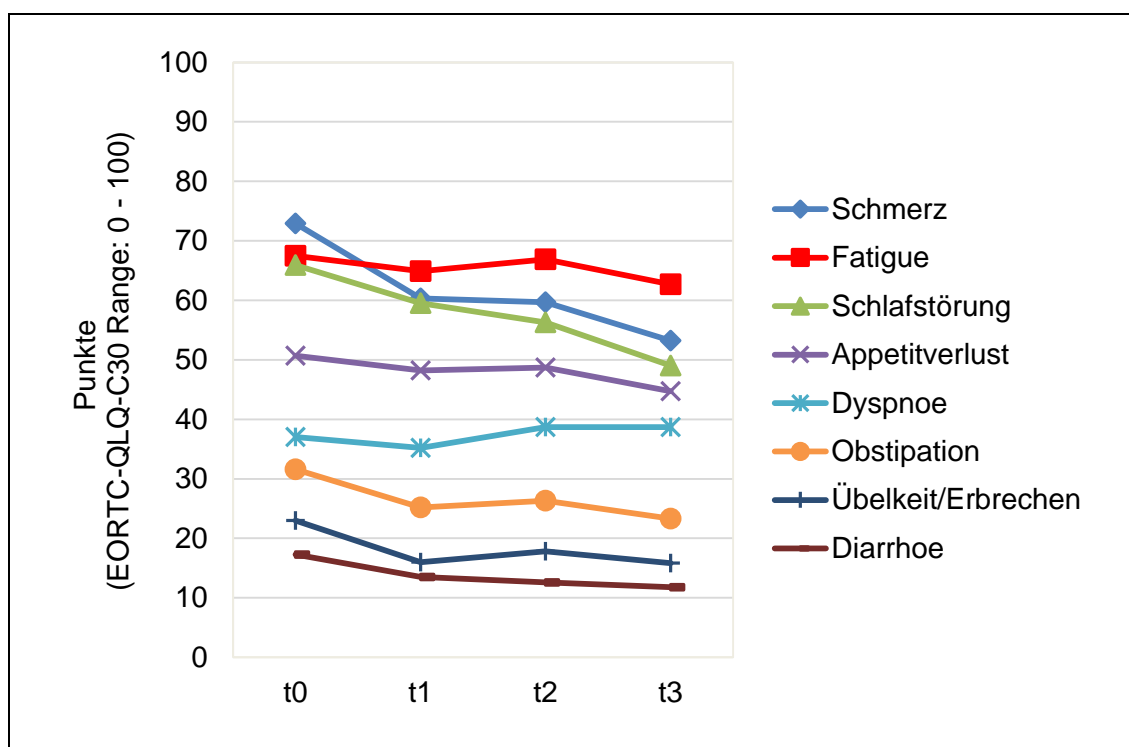


Abbildung 4 - Entwicklung der Symptomintensität im Zeitverlauf

4.3 Datensatzanalysen hinsichtlich des PIF-Symptomclusters

Zu Beginn der Datenanalyse wird der Frage nachgegangen, ob das PIF-Symptomcluster in der vorliegenden Patientenkohorte, d. h. bei Patienten mit initialem Schmerz, zu finden ist. Daher wurde zuerst ein Standardverfahren zur Symptomcluster-Eruierung, die „hierarchische Clusteranalyse“, durchgeführt. Die Ergebnisse sind in einer Zuordnungsübersicht (Zuordnungsmatrix) im Tabellenanhang dargestellt (**Tabelle 4**) und als Dendrogramm abgebildet (**Abbildung 5**).

Die Spalte „Zusammengeführte Cluster“ der Zuordnungsmatrix stellt dar, welche Fälle (Tumorsymptome) bzw. Cluster, d. h. bereits zusammengeführte Fälle, jeweils schrittweise zu einem neuen Cluster zusammengefasst werden (Janssen und Laatz, 2013: 498). Im ersten Schritt trifft dies auf Fall 1 (Fatigue) und Fall 3 (Schmerz) zu. Bei diesem ersten Cluster bleibt der Name des Falles bzw. Clusters 1 bestehen. In Schritt zwei wird nun zum Cluster 1 (Schmerz und Fatigue) der Fall 5 (Schlafstörung) hinzugefügt. Es formiert sich das erwartete Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster.

Darüber hinaus ist früh die Formierung eines Übelkeit / Erbrechen-, Diarrhoe-Symptomclusters zu erkennen. Im vorletzten Schritt sind die acht untersuchten Tumorsymptome in zwei Cluster aufgeteilt (Schmerz, Fatigue, Schlafstörung und Appetitlosigkeit; Übelkeit / Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation und Dyspnoe). Im letzten

(siebten) Schritt werden diese beiden Cluster zu einem Cluster zusammengefügt. Somit bilden alle Fälle (Tumorsymptome) ein einziges Cluster. In der Spalte „Koeffizienten“ wird die quadratische Euklidische Distanz angegeben. Der Koeffizient steigt von Schritt zu Schritt kontinuierlich an. Große Sprünge (Sprungstellen) in den Werten können als Indikator für die sinnvollste Clusterlösung dienen (ebd.: 500).

Die Berechnungsergebnisse der hierarchischen Clusteranalyse wurden transformiert und als Dendrogramm ausgegeben (**Abbildung 5**). Dem Dendrogramm kann für die jeweiligen Schritte entnommen werden, welche Fälle bzw. Cluster zusammengefasst werden und wie groß die Distanz-Koeffizienten in den einzelnen Clusterlösungen der Schritte sind (ebd.: 502). Im Dendrogramm sind die Distanz-Koeffizienten nicht mit ihrem absoluten Zahlenwert dargestellt, sondern transformiert und in einer relativen Skala (Wertebereich von 0 - 25) eingetragen. Zusammengefasste Fälle bzw. Cluster werden durch senkrechte Linien visualisiert. Auch im Dendrogramm zeigen große Sprünge des Distanz-Koeffizienten sinnvolle Clusterlösungen an (ebd.).

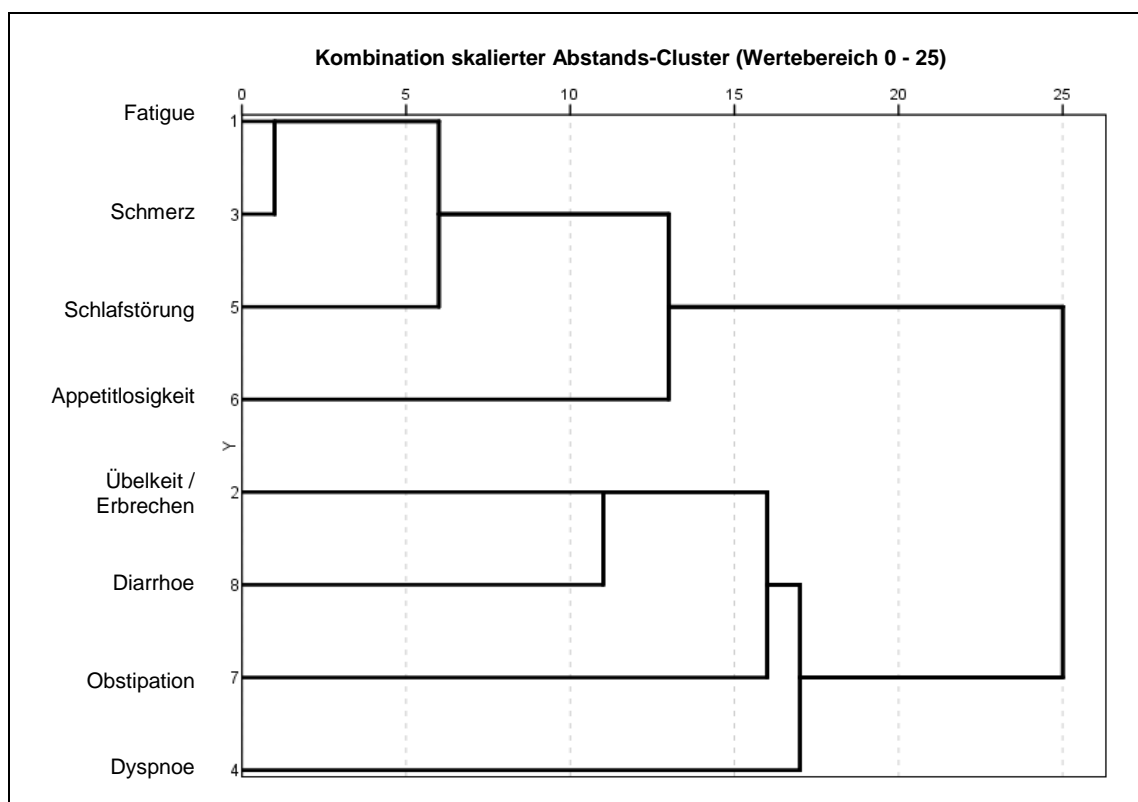


Abbildung 5 - Hierarchische Clusteranalyse: Dendrogramm mit durchschnittlicher Verknüpfung (zwischen Gruppen) (Messzeitpunkt t0)

Bei der Betrachtung und dem Abgleich von Zuordnungsmatrix und Dendrogramm wird ersichtlich, dass Schmerz, Fatigue und Schlafstörung die drei Symptome mit der größten Ähnlichkeit in der Variablenausprägung sind und diese sich frühzeitig zu einem Cluster

zusammenschließen. Die errechneten Koeffizienten weisen allerdings ähnlich große Abstände, d. h. keine großen Sprungstellen, auf. Daher lässt sich auf diese Weise statistisch ein PIF-Symptomcluster nicht eindeutig abgrenzen. Die durchgeführte hierarchische Clusteranalyse legt das Vorhandensein des PIF-Symptomclusters in der Studienpopulation zwar nahe, kann dies aber nicht zweifelsfrei beweisen. Aufgrund dessen wurden weitere deskriptive (Cluster-)Analysen, u. a. bezüglich der Prävalenz und der Stabilität des PIF-Symptomclusters, angeschlossen.

Wie bereits zuvor beschrieben, ist eine initiale Grundannahme der vorliegenden Arbeit, dass die Studienteilnehmer die PIF-Symptomcluster Bedingungen erfüllen, wenn diese zur selben Zeit Schmerz, Fatigue und Schlafstörung mit einer Intensität von mehr als 30 von 100 Punkten erleben. Diese Voraussetzungen erfüllen 160 Patienten (77,3%) bei der ersten Messung am Studienbeginn (t0), 159 (77,2%) am zweiten Messzeitpunkt (t1), 149 (74,1%) bei der dritten Messung (t2) und 103 (66,0%) Teilnehmer erfüllen die PIF-Symptomcluster Bedingungen bei der letzten Messung am Studienende (t3) (**Tabelle 5**). 136 Patienten (66,0%) prägen sowohl am Studienbeginn (t0) als auch bei dem zweiten Messzeitpunkt (t1) ein PIF-Symptomcluster aus. Weiterhin zeigen 113 Studienteilnehmer (56,2%) das gleiche Cluster zusätzlich am siebten Tag nach stationärer Entlassung (t2). Darüber hinaus weisen 68 Probanden (43,6%) kontinuierlich ein PIF-Symptomcluster auf, bei jeder der vier Messungen, von Studienbeginn bis einschließlich dem 28. Tag nach Entlassung (t0 bis t3). Bei mehr als der Hälfte aller Studienpatienten (51,7%) besteht ein stabiles Symptomcluster von Studienbeginn an bis zu ihrem jeweilig letzten Messzeitpunkt.

Abbildung 6 visualisiert die Verteilung und die Entwicklung des PIF-Symptomclusters in der Studienpopulation. Jede Zeile entspricht je einem Studienteilnehmer und jede der vier Spalten je einer der vier Messzeiten. Das Vorkommen des PIF-Symptomclusters und das gemeinsame Symptomauftreten von Schmerz & Fatigue, Schlafstörung & Fatigue sowie Schmerz & Schlafstörung sind farbkodiert dargestellt (Heatmap). Die Abbildung kann auf diese Weise das Vorhandensein, das Persistieren, das Neuauftreten oder das Auflösen eines PIF-Symptomclusters für jeden einzelnen Patienten an jedem der vier Messzeitpunkte aufzeigen. Die Grafik offenbart auch Datenlücken, aus denen u. a. Fluktuationen in der Stabilität resultieren. Wären diese Datenlücken nicht vorhanden, würde sich wahrscheinlich ein noch klareres Bild bezüglich der Prävalenz und Stabilität des PIF-Symptomclusters abzeichnen.

Aus den Zahlenwerten der **Tabelle 5** und anhand der Visualisierung in **Abbildung 6** ist gut zu erkennen, dass das PIF-Symptomcluster ein häufiges und stabiles Symptomcluster in der Studienpopulation ist.

Somit kann aufgrund der Studienergebnisse für die Hauptforschungsfrage festgestellt werden, dass das Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster häufig und stabil bei Tumorpatienten mit initialem Schmerz ist.

Auf eine noch tiefergehende Betrachtungsweise des gemeinsamen Symptomauftretens zielt die **Abbildung 7** ab. Das dreidimensionale Säulendiagramm setzt die jeweiligen Symptomstärken von zwei gemeinsam auftretenden Symptomen (Schmerz & Fatigue, Schlafstörung & Fatigue und Schmerz & Schlafstörung) in Beziehung zueinander. Aus dieser Gegenüberstellung wird ersichtlich, dass die Intensitäten von zwei gemeinsam auftretenden Symptomen nicht zufällig verteilt sind, sondern positiv miteinander korrelieren. Bei allen drei Symptompaaren zeigen sich positive Wechselwirkungen zwischen dem gemeinsamen Auftreten der Symptome und der Symptomstärke. Weist ein Patient zu einem Zeitpunkt ein Symptom (z. B. Schmerz) mit einer hohen Intensität auf, leidet er mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls gleichzeitig an anderen Tumorsymptomen (z. B. Schlafstörung oder Fatigue) in hohen Intensitäten. Dieser Zusammenhang ist an allen Messzeitpunkten ersichtlich.

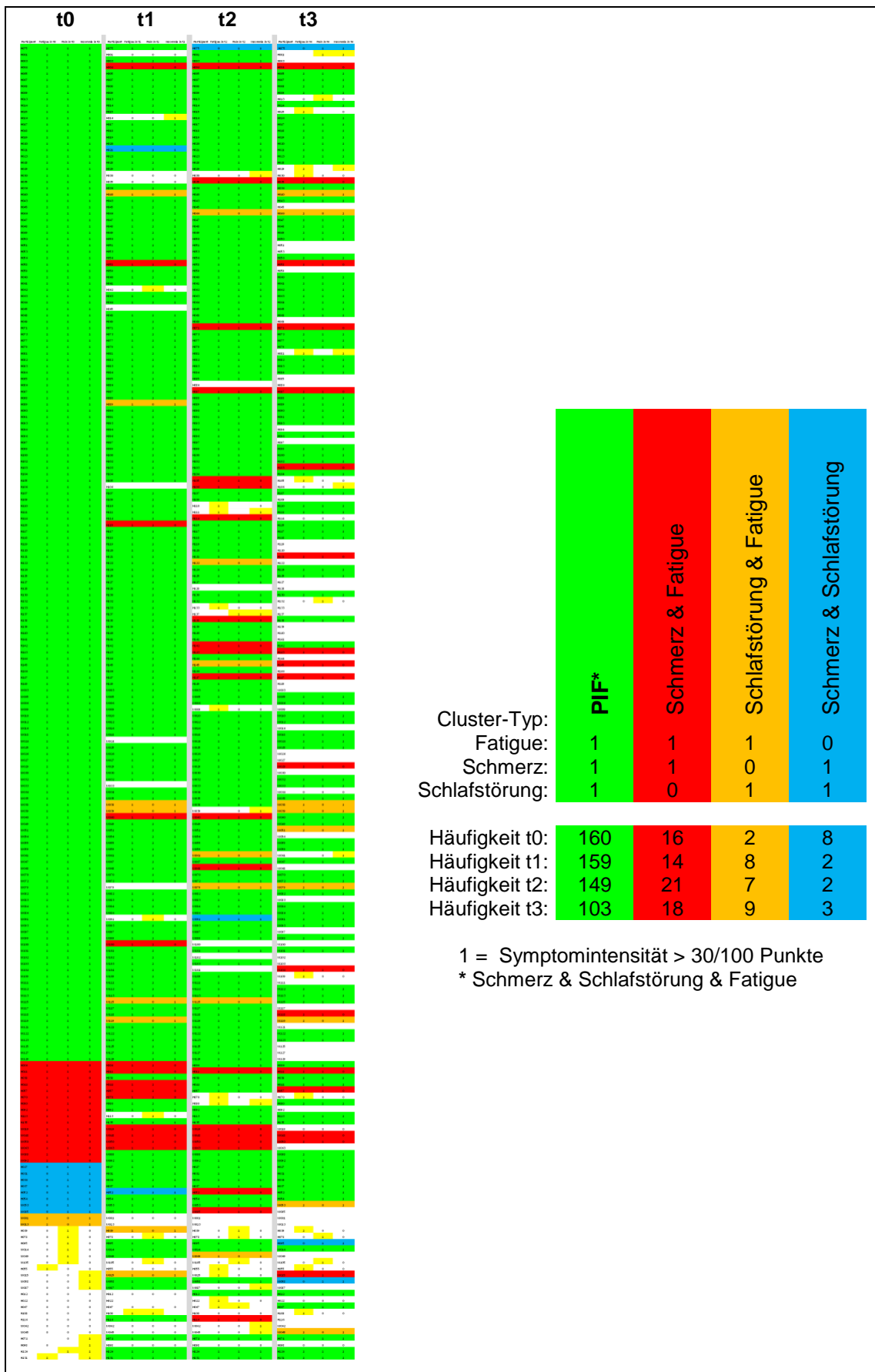


Abbildung 6 - Visualisierung (Heatmap) des Auftretens und der Entwicklung des PIF-Symptomclusters für jeden Patienten im Zeitverlauf

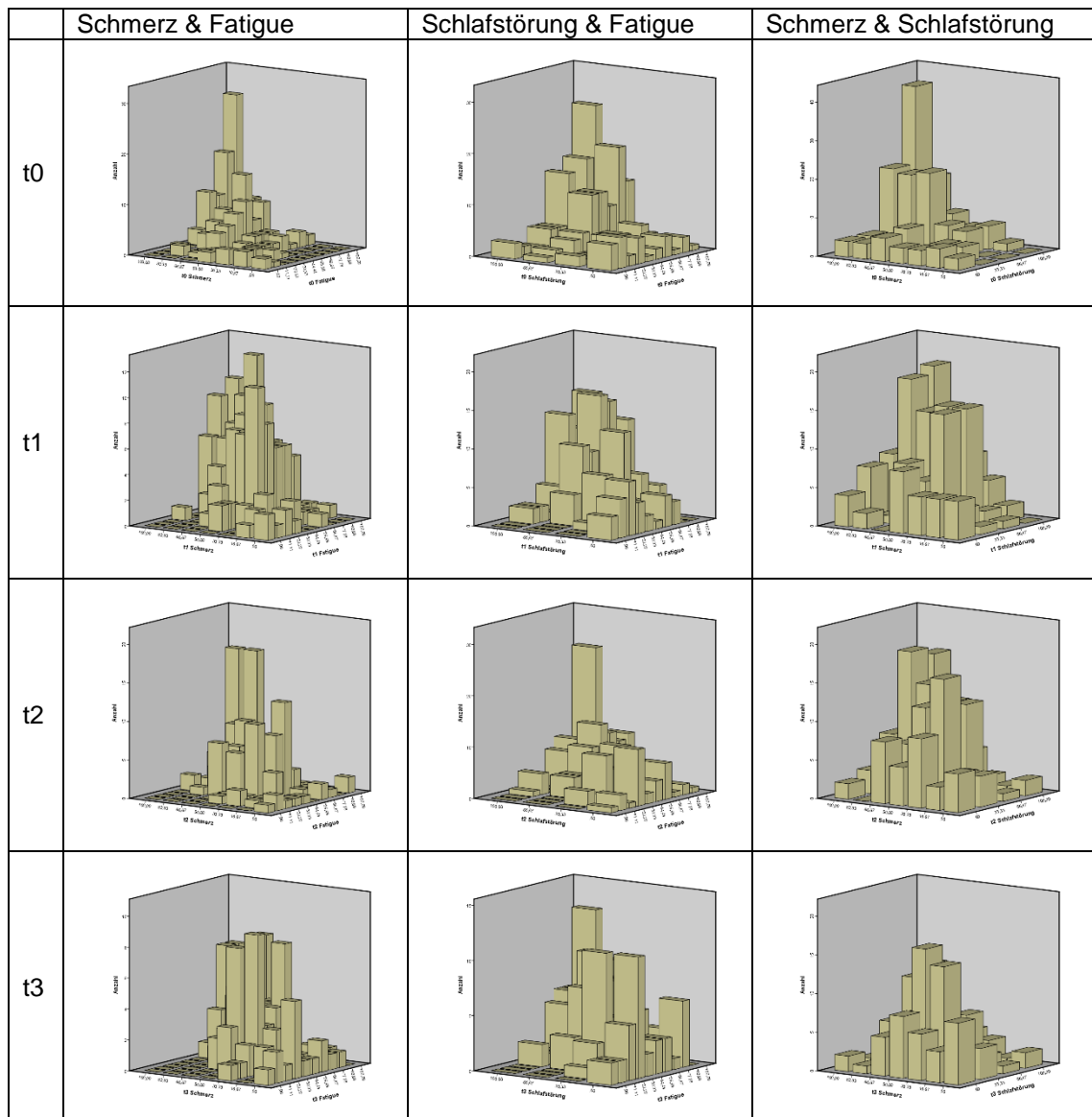


Abbildung 7 - Gemeinsames Auftreten von Schmerz & Fatigue, Schlafstörung & Fatigue und Schmerz & Schlafstörung unter Berücksichtigung der Symptomstärke (EORTC-QLQ-C30 Punkte-Range: 0 - 100)

4.4 Einfluss des PIF-Symptomclusters auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Funktionalität

Nach der Bestätigung, dass das PIF-Symptomcluster tatsächlich in dem Patientenkollektiv vorhanden ist, soll der Forschungsfrage nachgegangen werden, welchen Einfluss dieses Symptomcluster auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktionalität (physische-, rollenbezogene-, emotionale-, kognitive- und soziale Funktionalität) der Studienpatienten hatte.

Für die hierzu notwendigen Analysen (Gruppenvergleiche) wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt, je nachdem ob bei ihrer zweiten Messung das PIF-Symptomcluster im Vergleich zur Baseline-Messung stabil geblieben ist (persistierte) (PIF-SC vorhanden

in t0 und in t1), neu aufgetreten ist (PIF-SC nicht vorhanden in t0 und vorhanden in t1) oder sich aufgelöst hat (PIF-SC vorhanden in t0 und nicht vorhanden in t1). Bei diesen einzelnen Untergruppen wurden die Differenzen aus den Werten der Lebensqualität und der Funktionalität von den Messzeitpunkten t0 und t1 gebildet (**Tabelle 7 (I-IV)**). Die Ergebnisse werden in **Abbildung 8** gegenübergestellt. Die Säulen des Säulendiagramms zeigen die Veränderungen (Differenzen) der Lebensqualität und der verschiedenen Teilaspekte der Funktionalität.

Aus der Tabelle und Grafik wird deutlich, dass die Lebensqualität und Funktionalität abhängig davon ist, ob das PIF-Symptomcluster bei den Tumorpatienten persistierte, neu auftrat oder sich auflöste. So hatte das Neuauftreten des PIF-Symptomclusters durchgängig einen negativen Effekt auf die Lebensqualität (-12,7 Punkte (SD 24,4)) und Funktionalität (physische Funktion: -9,4 Punkte (SD 27,3); rollenbezogene Funktion: -39,2 Punkte (SD 38,7); emotionale Funktion: -2,8 Punkte (SD 30,1); kognitive Funktion: -4,6 Punkte (SD 20,7); soziale Funktion: -18,2 Punkte (SD 33,3)).

Im Gegensatz dazu führte das Auflösen in jedem Fall zum Ansteigen der Lebensqualität (+17,1 Punkte (SD 17,0)) und Funktionalität (physische Funktion: +17,8 Punkte (SD 19,7); rollenbezogene Funktion: +15,6 Punkte (SD 41,1); emotionale Funktion: +32,8 Punkte (SD 27,9); kognitive Funktion: +25,0 Punkte (SD 25,1); soziale Funktion: +23,2 Punkte (SD 39,3)).

War das PIF-Symptomcluster die ersten beiden Messzeiten stabil, veränderten sich die Werte kaum und verhielten sich ähnlich der gesamten Studienpopulation, deren Veränderung an den Säulen „Gesamt“ abgelesen werden kann.

Das Auflösen des Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomclusters führt zum Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Funktionalität, das Neuauftreten zu einer Verschlechterung. Persistiert das Symptomcluster bei den Tumorpatienten bleibt deren gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktionalität annähernd konstant.

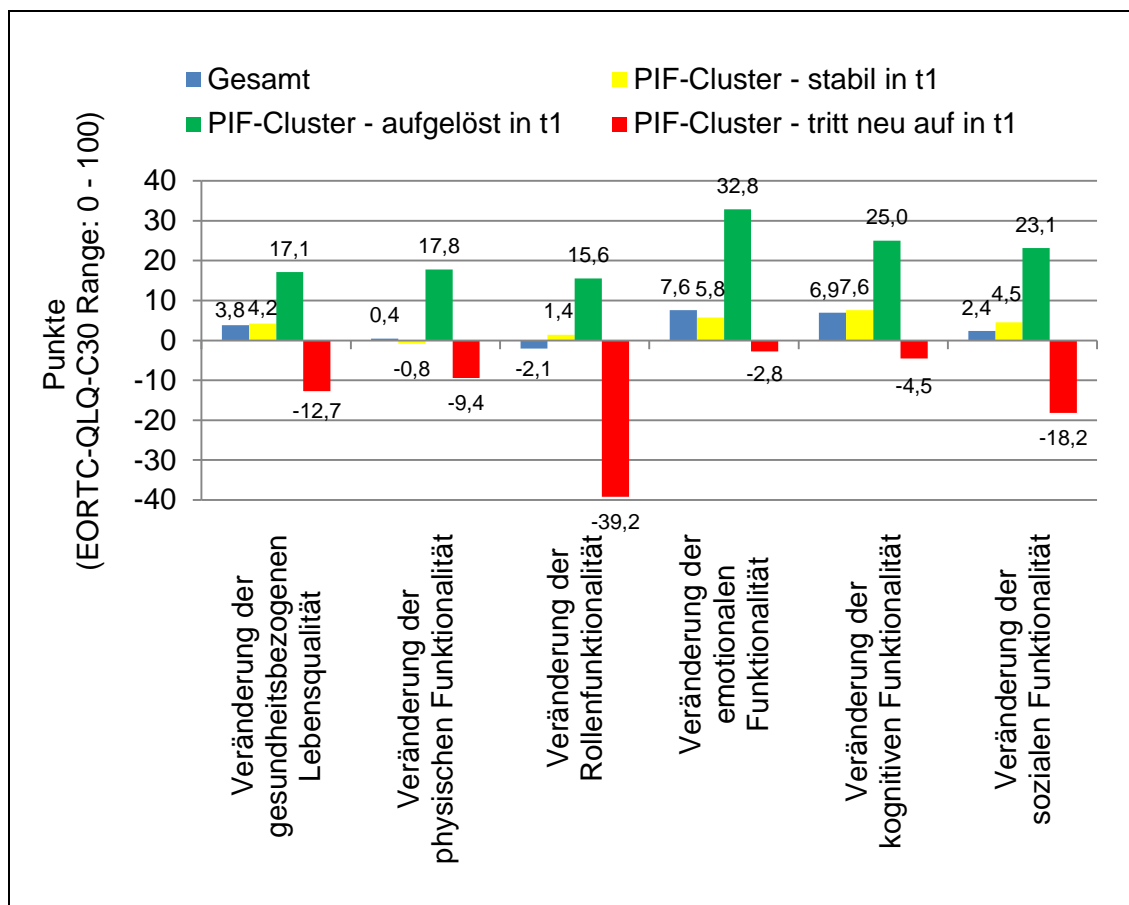


Abbildung 8 - Veränderung (Differenz) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Funktionalität in Abhängigkeit davon, ob das PIF-Symptomcluster in t1 stabil bleibt, sich auflöst oder neu auftritt (Vergleich Messzeitpunkt t0 mit t1)

Bis zu diesem Punkt der Evaluation des Einflusses des PIF-Symptomclusters auf die Lebensqualität und Funktionalität beschränken sich die Ergebnisse auf rein deskriptive Aussagen. Im Folgenden soll geprüft werden, ob die Beobachtungen – das Auflösen des PIF-Clusters führt zu einer Verbesserung, das Neuauftreten zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und der Funktionalität – auch statistisch signifikant sind. Verglichen wurden die Mittelwerte (T-Test für unabhängige Stichproben) von je zwei Patientengruppen. Bei der ersten Gruppe war das PIF-Symptomcluster bei der Baseline-Messung (t0) vorhanden und hat sich zum zweiten Messzeitpunkt (t1) aufgelöst (PIF-SC vorhanden in t0 und nicht vorhanden in t1). Bei der zweiten Gruppe ist bei der zweiten Messung ein PIF-Symptomcluster neu aufgetreten (PIF-SC nicht vorhanden in t0 und vorhanden in t1) (**Tabelle 8 (I)**). Dieser Vergleich zeigt, dass die Mittelwerte für die Lebensqualität (29,8 Punkte (95% KI 16,3; 43,4 | $p < 0,01$)) und für alle fünf Dimensionen der Funktionalität signifikant unterschiedlich sind (physische Funktion: 27,2 Punkte (95% KI 12,1; 42,2 | $p < 0,01$); rollenbezogene Funktion: 54,7 Punkte (95% KI 26,7; 82,7 |

$p < 0,01$); emotionale Funktion: 35,6 Punkte (95% KI 16,5; 54,7 | $p < 0,01$); kognitive Funktion: 29,6 Punkte (95% KI 13,9; 45,2 | $p < 0,01$); soziale Funktion: 41,3 Punkte (95% KI 17,6; 65,0 | $p < 0,01$)).

Anschließend wurde die Signifikanz der Effekte des AuflöSENS bzw. des Neuaufretens eines Symptomclusters noch einmal mit zwei konservativeren Vergleichen geprüft. Vergleicht man die Patienten, bei denen sich das PIF-Cluster aufgelöst hat (PIF-SC vorhanden in t0 und nicht vorhanden in t1), mit denen, die ein stabil gebliebenes PIF-Symptomcluster aufweisen (PIF-SC vorhanden in t0 und in t1) (**Tabelle 8 (II)**), ergeben sich signifikante Gruppenunterschiede für die Lebensqualität (12,9 Punkte (95% KI 4,0; 21,8 | $p < 0,01$)), für die physische Funktionalität (18,6 Punkte (95% KI 8,3; 28,9 | $p < 0,01$)), für die emotionale Funktionalität (27,1 Punkte (95% KI 12,2; 42,0 | $p < 0,01$)) und für die kognitive Funktionalität (17,4 Punkte (95% KI 3,3; 31,5 | $p < 0,02$)). Die Mittelwertdifferenzen für rollenbezogene- und soziale Funktion sind nicht signifikant.

In einer weiteren Gegenüberstellung wurden die Mittelwerte der Patienten verglichen, bei denen ein PIF-Cluster in t1 neu aufgetreten ist (PIF-SC nicht vorhanden in t0 und vorhanden in t1), mit denen, die ein stabil gebliebenes Symptomcluster aufzeigten (PIF-SC vorhanden in t0 und in t1) (**Tabelle 8 (III)**). Es können signifikante Unterschiede für die Lebensqualität (16,9 Punkte (95% KI 5,5; 28,4 | $p < 0,01$)), die rollenbezogene Funktionalität (40,6 Punkte (95% KI 22,0; 59,2 | $p < 0,01$)), die kognitive Funktionalität (12,1 Punkte (95% KI 1,8; 22,4 | $p < 0,03$)) und die soziale Funktionalität (22,7 Punkte (95% KI 7,1; 38,4 | $p < 0,01$)) errechnet werden. Die Mittelwertdifferenzen für physische- und emotionale Funktion sind nicht signifikant.

*Das Auflösen des Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomclusters führt zu einem **signifikanten** Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu einem **teilweise signifikanten** Anstieg der verschiedenen Teilbereiche der Funktionalität.*

*Das Neuaufreten führt zu einer **signifikanten** Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu einer **teilweise signifikanten** Verschlechterung der verschiedenen Teilbereiche der Funktionalität.*

4.4.1 Vergleich des Einflusses des AuflöSENS des PIF-Symptomclusters mit dem Einfluss ausgehend von einer Einzelsymptomreduktion

Ein weiteres zentrales Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Prüfung, ob das Auflösen des Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomclusters einen größeren positiven Effekt auf die Lebensqualität und Funktionalität der Tumorpatienten hat als eine reine Intensitätsreduktion eines Einzelsymptoms (z. B. Schmerzreduktion). Zu diesem Zweck

waren drei aufeinanderfolgende Analyseschritte mit drei verschiedenen Vergleichsgruppen nötig (**Abbildung 9, Tabelle 9**).

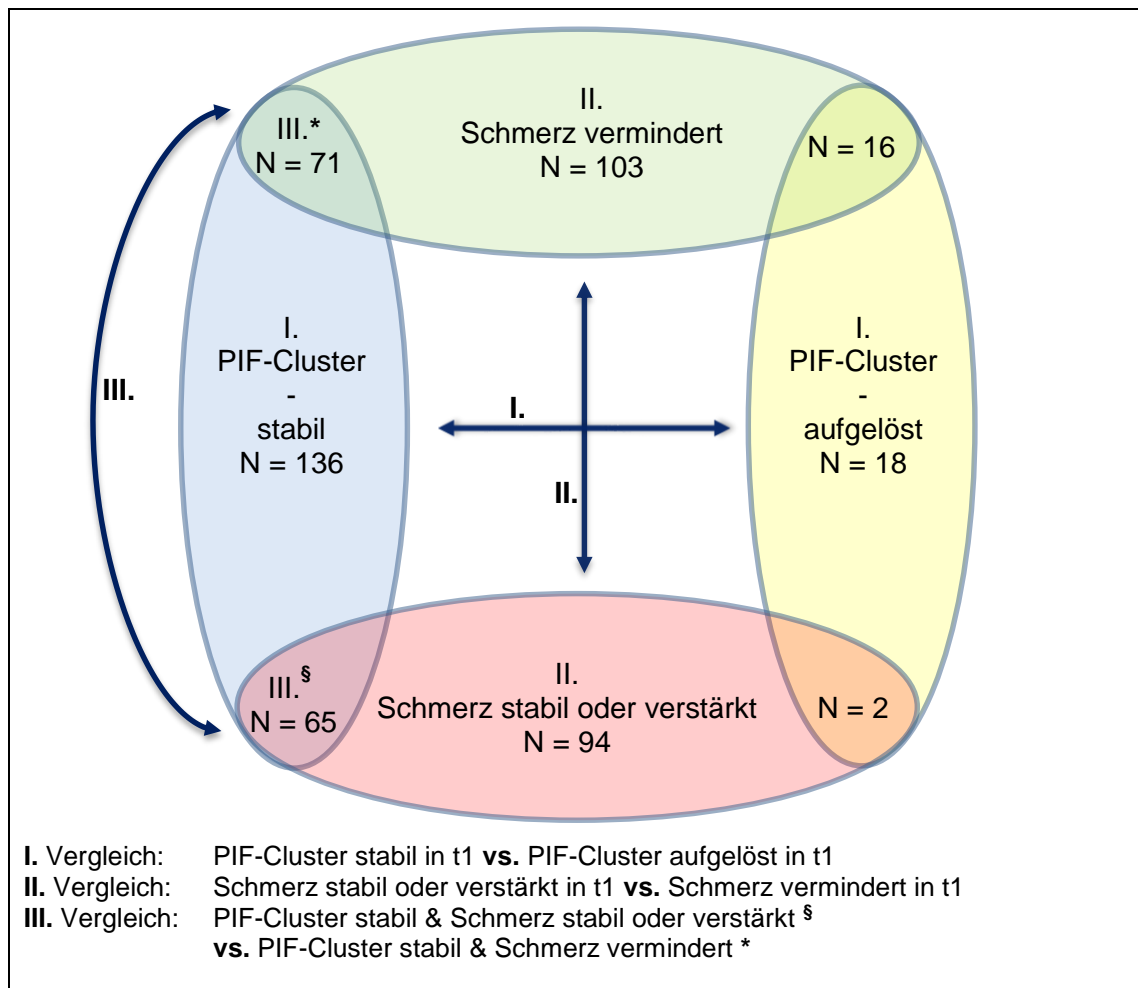


Abbildung 9 - Studienvergleichsgruppen und die Abfolge der drei Analyseschritte

Als Vergleichswerte wird auf die zweite Analyse aus 4.4 zurückgegriffen, d. h. dem Vergleich der Mittelwerte der Lebensqualität und Funktionalität, abhängig davon, ob das PIF-Symptomcluster stabil im Messzeitpunkt t1 war oder sich zu dieser Messung aufgelöst hat (**Tabelle 8 (II)**). Daher entspricht der erste Schritt der statistischen Analyseabfolge der zweiten Überprüfung aus 4.4 – Einfluss des Auflörens des PIF-Symptomclusters auf die Lebensqualität und Funktionalität – (**Tabelle 8 (II) = Tabelle 9 (I)**). Signifikante Mittelwert-Unterschiede können für die gesundheitsbezogene Lebensqualität 12,9 Punkte (95% KI 4,0; 21,8 | $p < 0.01$), für die physische Funktionalität 18,6 Punkte (95% KI 8,3; 28,9 | $p < 0.01$), für die emotionale Funktionalität 27,1 Punkte (95% KI 12,2; 42,0 | $p < 0,01$) und für die kognitive Funktionalität 17,4 Punkte (95% KI 3,3; 31,5 | $p < 0.02$) errechnet werden. Die Gruppenunterschiede für die rollenbezogene Funktion und die soziale Funktion sind statistisch nicht signifikant.

Um zu prüfen, welche Auswirkungen eine Einzelsymptomreduktion (Schmerzreduktion) auf die Lebensqualität und Funktionalität hat und ob diese Effekte schwächer sind als das Auflösen eines PIF-Symptomclusters, wurden zwei weitere Analyseschritte durchgeführt. Zuerst wurden die Patienten mit stabilem oder verstärktem Schmerz am zweiten Messzeitpunkt (Schmerzintensität in t1 \geq Schmerz in t0) mit den Patienten mit vermindertem Schmerzerleben (Schmerzintensität in t1 $<$ Schmerz in t0) verglichen (**Tabelle 7 (V&VI), Tabelle 9 (II)**). Statistisch signifikante Gruppenunterschiede können für alle Funktionalitäten (physische Funktion: 15,8 Punkte (95% KI 9,8; 21,7 | $p < 0,01$); rollenbezogene Funktion: 25,3 Punkte (95% KI 16,2; 34,4 | $p < 0,01$); emotionale Funktion: 17,2 Punkte (95% KI 9,1; 25,4 | $p < 0,01$); kognitive Funktion: 19,9 Punkte (95% KI 12,4; 27,4 | $p < 0,01$); soziale Funktion: 19,8 Punkte (95% KI 10,2; 29,3 | $p < 0,01$)) und für die Lebensqualität 14,1 Punkte (95% KI 8,7; 19,6 | $p < 0,01$) aufgedeckt werden.

Auch durch die Intensitätsreduktion von Einzelsymptomen (Schmerzreduktion) resultiert eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität und der Funktionalität von Tumorpatienten.

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass hierbei der Effekt des Auflöserns des PIF-Symptomclusters als Störfaktor beinhaltet ist. Daher wurde ein dritter T-Test zum Ausschluss dieses Confounders angeschlossen. Wieder wurden Gruppenunterschiede in den Funktionalitäten und in der Lebensqualität verglichen. In diesem Fall bestand die erste Vergleichsgruppe aus Patienten mit stabilem PIF-Symptomcluster und stabilen oder verstärkten Schmerzen (PIF-SC vorhanden in t0 und in t1 & Schmerz in t1 \geq Schmerz in t0). Die zweite Vergleichsgruppe zeigte ein stabiles PIF-Symptomcluster und verminderte Schmerzen am zweiten Messzeitpunkt (PIF-SC vorhanden in t0 und in t1 & Schmerz in t1 $<$ Schmerz in t0) (**Tabelle 7 (VII&VIII), Tabelle 9 (III)**). Auch bei diesem Vergleich ist ein signifikanter Unterschied für alle Funktionalitäten (physische Funktion: 12,6 Punkte (95% KI 5,9; 19,4 | $p < 0,01$); rollenbezogene Funktion: 16,3 Punkte (95% KI 7,6; 24,9 | $p < 0,01$); emotionale Funktion: 9,3 Punkte (95% KI 0,2; 18,4 | $p < 0,05$); kognitive Funktion: 21,2 Punkte (95% KI 11,9; 30,5 | $p < 0,01$); soziale Funktion: 14,0 Punkte (95% KI 3,1; 24,9 | $p < 0,02$)) und für die Lebensqualität 9,3 Punkte (95% KI 3,4; 15,2 | $p < 0,01$) vorhanden.

Vergleicht man abschließend den ersten und den dritten T-Test, wird deutlich, dass in einigen Fällen das Auflösen des PIF-Symptomclusters mit einer stärkeren Verbesserung der Lebensqualität und Funktionalität einhergeht als eine reine Einzelsymptomreduktion (Schmerzreduktion) (**Tabelle 9 (I&III), Abbildung 10**). In der Gegenüberstellung zeigt sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mittlere Gruppendifferenz) **12,9**

Punkte (95% KI 4,0; 21,8 | $p < 0,01$) **vs. 9,3** Punkte (95% KI 3,4; 15,2 | $p < 0,01$) und bei der physischen Funktionalität **18,6** Punkte (95% KI 8,3; 28,9 | $p < 0,01$) **vs. 12,6** Punkte (95% KI 5,9; 19,4 | $p < 0,01$) eine leichte Verbesserung, für die emotionale Funktionalität eine starke Verbesserung **27,1** Punkte (95% KI 12,2; 42,0 | $p < 0,01$) **vs. 9,3** Punkte (95% KI 0,2; 18,4 | $p < 0,05$). Eine offenkundige Diskrepanz stellt die kognitiven Funktionalität dar, bei der es durch eine reine Schmerzreduktion zu einer stärkeren Verbesserung kommt **17,4** Punkte (95% KI 3,3; 31,5 | $p < 0,05$) **vs. 21,2** Punkte (95% KI 11,9; 30,5 | $p < 0,01$).

Das Auflösen des Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomclusters ist verbunden mit einer stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der physischen- und der emotionalen Funktionalität im Vergleich zu einer reinen Einzelsymptomreduktion (Schmerzreduktion).

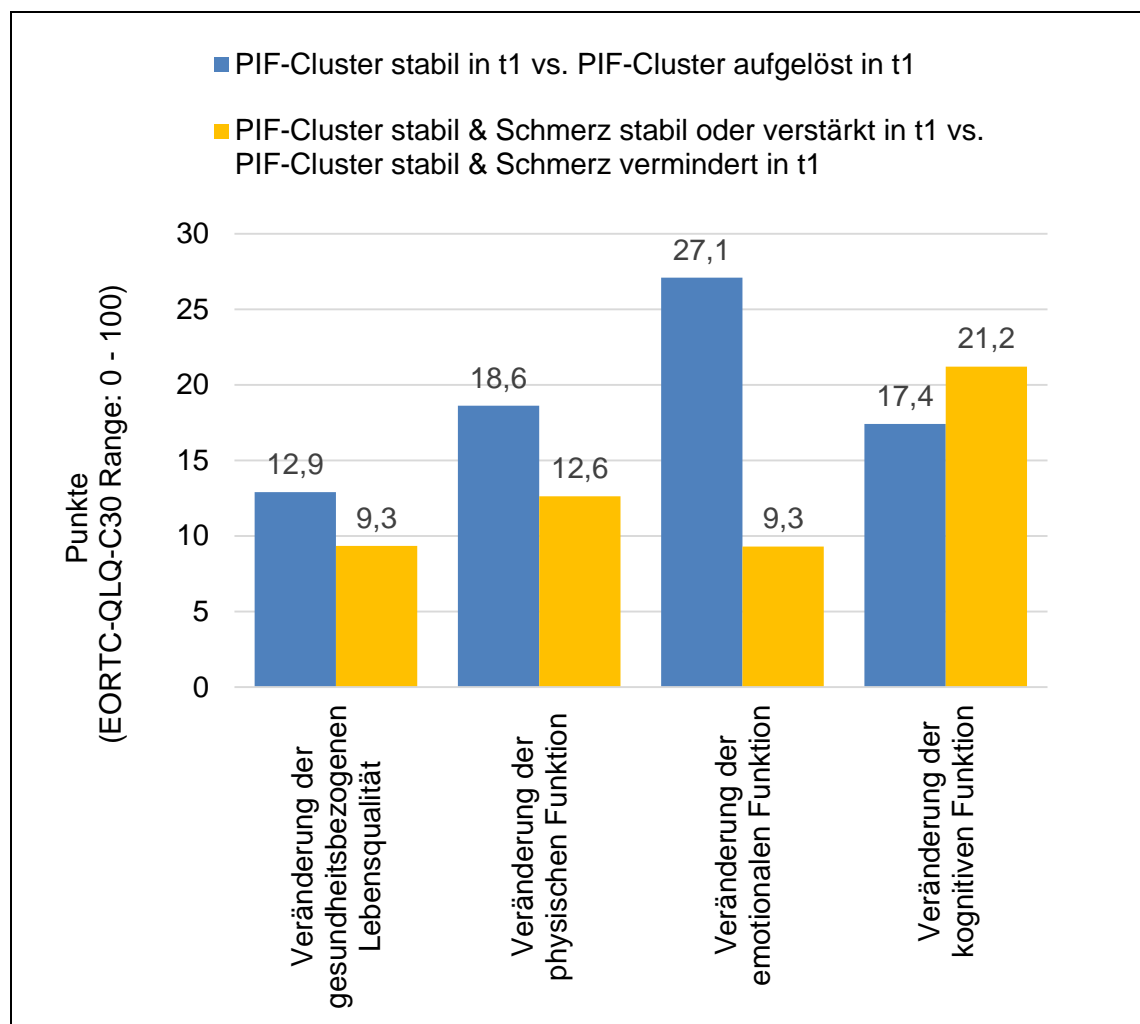


Abbildung 10 - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Funktionalität – Vergleich: Auflösen des PIF-Symptomclusters und reine Schmerzreduktion (Analyseschritt I & III)

5 Diskussion

Die Hauptergebnisse dieser Untersuchung lauten wie folgt: Das PIF-Symptomcluster lässt sich in der Stichprobe von Tumorschmerzpatienten häufig und zeitlich stabil auffinden. Es ist das dominanteste Symptomcluster und hat einen stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität und Funktionalität als Einzelsymptome.

Diese Erkenntnisse tragen wesentlich zur weiteren Diskussion der Auswirkungen von Symptomen und Symptomclustern auf die Funktionalität und Lebensqualität von Tumorpatienten bei. Darüber hinaus verstärken sie die Legitimität der Symptomcluster-Forschung als Ganzes und bewirken im Speziellen, dass die im Folgenden dargelegte klinische Bedeutung der Symptomcluster (v. a. bez. möglicher Interventionsstrategien) eine reelle klinische Relevanz erhält.

Gleichzeitig stellt die vorliegende Arbeit die erste umfassende Abhandlung zum Themenkomplex der Tumorsymptomcluster in deutscher Sprache dar.

5.1 Diskussion der klinischen Bedeutung von Tumorsymptomclustern für das Symptommanagement und die Supportivtherapie

Die Bedeutung der Tumorsymptomcluster für die klinische Praxis konnte bisher nicht eindeutig festgestellt werden. Sicher ist, dass Tumorpatienten im Rahmen ihrer Erkrankung oder Therapie eine Reihe von Symptomen gleichzeitig erleben. Diese Symptome haben komplexe Wechselwirkungen untereinander und treten oft zusammen in verschiedenen Symptomclustern auf. Diese Symptomcluster haben wiederum signifikante Auswirkungen auf patientenbezogene Ergebnisse, wie z. B. Lebensqualität und Funktionsfähigkeit. Diese Umstände sollten in der künftigen Erforschung und Weiterentwicklung des Symptommanagements von Tumorsymptomen sowie in der supportiven Therapie berücksichtigt werden. Aus dem eher theoretischen Forschungsfeld der Symptomcluster ergeben sich vielfältige klinisch relevante und praktikable Ansatzpunkte. Symptomcluster-Forschung kann sich als nützlich erweisen z. B. im Bereich der Symptomerhebung, der Diagnosefindung, der Verlaufsbeobachtung und des Krankheitsmanagements bzw. der Symptomtherapie (Gift, 2007).

Der erste Schritt zur Überführung der Erkenntnisse der Symptomcluster-Forschung in die klinische Praxis ist die Sensibilisierung des medizinischen Personals bezüglich dieses Themenkomplexes. Dieses sollte sich der Existenz bzw. des möglichen Auftretens von Symptomclustern und der Wechselwirkungen bewusst sein sowie über deren negative Auswirkungen auf die Patientenmorbidity und Lebensqualität (Dodd et al., 2001). Wissen und Kompetenzen dazu können in Schulungen vermittelt werden, die für das therapeutische Team in den einzelnen onkologischen Kliniken und Stationen im Rahmen der regulären Fort- und Weiterbildung angeboten werden. Fachkenntnisse über

Prävalenz und Intensität der Tumorsymptome könnten helfen, Probleme zu antizipieren, die Datenerhebungen in der medizinischen Versorgung (z. B. Symptomerhebung) zu steuern und medizinische Leistungen zu planen (Teunissen et al., 2007). Im Speziellen wird das hinsichtlich der Symptomcluster geschulte Personal durch eine gesteigerte Aufmerksamkeit frühzeitigere und präzisere Ergebnisse bei der kontinuierlichen und systematischen Erfassung der begleitenden Symptome der Tumorpatienten erhalten können (Dodd et al., 2001). Somit wären sie auch eher und exakter in der Lage, Interventionen zur Symptomlinderung einzuleiten. Sekundär würde dies zur Verbesserung der patientenbezogenen Ergebnisse (z. B. Lebensqualität und Funktionalität) beitragen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass sich durch das Verständnis von Symptomclustern medizinisches Fachpersonal gezielt auf häufige oder besonders beschwerliche Symptome fokussieren können und dadurch eine qualitativ hochwertige Tumorpflege gewährleistet werden kann (Hoffman et al., 2007; Teunissen et al., 2007).

Nicht nur Ärzte und Pflegende, sondern auch die Tumorpatienten sollten hinsichtlich der Symptomcluster geschult werden. In der Praxis besteht das Bestreben, die onkologischen Patienten zu befähigen, selbst vermehrt Verantwortung bezüglich des Managements ihrer Erkrankung, deren Behandlung und der begleitenden Symptome zu übernehmen (engl.: self-management, empowerment) (Hoffman et al., 2007). Um die Selbstwirksamkeit zu maximieren, muss eine präventive Planung sicherstellen, dass Tumorpatienten umfassend informiert sind. Hierbei ist es besonders wichtig, die Patienten bei einer vorausschauenden Schulung darüber zu informieren, welche Tumorsymptome erwartbar sind, dass diese Symptome auch gemeinsam in einem Symptomcluster auftreten können, wann sie auftreten können, welche Gegenmaßnahmen möglicherweise hilfreich sind sowie wann und wie sich die Patienten für weitere Hilfe an das medizinische Personal wenden sollen (ebd.).

Um die zuvor angeführten Vorteile in der klinischen Praxis nutzen zu können, sind exakte, umfassende, standardisierte und validierte Symptom-Assessments, von Beginn an und kontinuierlich fortlaufend, von grundlegender Bedeutung. Umfassende Symptomerhebung kann die Wahrscheinlichkeit erhöhen, Symptome zu erfassen, die möglicherweise anderweitig nicht berichtet und aus diesem Grund nicht behandelt worden wären. Aus verschiedenen Gründen äußern viele Patienten häufig nicht von selbst ihre Symptome (ebd.). Manche Tumorpatienten glauben, Begleitsymptome seien ein unvermeidbarer Teil der Erkrankung oder der Therapie, es könne sowieso nichts dagegen unternommen werden oder das Äußern von Symptomen lenke das medizinische Personal von der eigentlichen Tumorbehandlung ab (ebd.).

Darüber hinaus können durch kontinuierliche Assessments der Tumorsymptome

Pflegekräfte und Ärzte befähigt werden, Symptommuster im Zeitverlauf zu beobachten, neue Symptomcluster zu identifizieren, entsprechend adäquate Interventionen zu veranlassen und diese parallel zu evaluieren (Kim et al., 2005). Kirkova et al. (2010) geben allerdings diesbezüglich zu bedenken, dass es dem medizinischen Fachpersonal häufig an ausreichender Erfahrung in der Durchführung von Symptom-Assessment-Instrumenten mangle. Es kann hinzugefügt werden, dass im klinischen Alltag, abgesehen von einer standardisierten Befragung zu Beginn eines klinischen Aufenthalts (z. B. durch Aufnahmebogen), oft keine weiteren standardisierten Assessment-Instrumentarien routinemäßig durchgeführt werden bzw. in den klinischen Alltag integriert sind. Hier besteht Handlungsbedarf. Klinikinterne bzw. stationsinterne Abläufe sollten entsprechend angepasst werden. Hierzu wären klare Handlungsempfehlungen in den Leitlinien der supportiven Therapie hilfreich. Barsevick (2007) empfiehlt explizit bei der Durchführung des Symptom-Assessments die Symptome Schmerz, Fatigue, Schlafstörung und depressive Verstimmung zu berücksichtigen, da eindeutige Evidenz für ein clustern besteht. Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Arbeit und mehrfach zuvor signifikant negative Einflüsse, ausgehend von dem Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster, auf patientenbezogene Ergebnisse nachgewiesen. Daher kann sich der Empfehlung Barsevicks angeschlossen werden, Schmerz, Fatigue und Schlafstörung, neben anderen Symptomen, bei Tumorpatienten in Auftreten und Schweregrad kontinuierlich genau zu eruieren.

Auch die von diesen Tumorsymptomen ausgehenden Auswirkungen auf die Funktionalität, auf die Lebensqualität und auf andere bedeutende Parameter sollten sorgfältiger Beobachtung unterliegen (Kim et al., 2005). Werden diese patientenbezogenen Ergebnisse verfolgt und anknüpfend hierzu pharmakologische und nicht pharmakologische Interventionen angeregt, können weitere Erkenntnisse bezüglich der positiven Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit, auf die Lebensqualität und auf andere wichtige Parameter gewonnen werden (ebd.).

Aktuelle Behandlungsleitlinien bzw. Richtlinien der Tumor- und Supportivtherapie sind in der Regel so konzipiert, dass jedes der auftretenden Symptome singulär für sich behandelt wird. Die Entwicklung von „multi-fokussierenden Symptommanagements“, bei denen das Therapieziel die Behandlung von Symptomclustern anstatt von Einzelsymptomen ist, steht noch ganz am Anfang und ist daher derzeit noch kein klinischer Standard.

Hoffman et al. (2007) schlagen eine antizipatorische Vorgehensweise im klinischen Symptommanagement vor. Sie sehen in dem Auftreten von einzelnen Tumorsymptomen mögliche Prädiktoren für das (spätere) Ausbilden von anderen Symptomcluster-Symptomen bzw. von Symptomclustern. Dies erläutern sie explizit anhand des Schmerz-

, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomclusters. Äußert ein Patient ein bestimmtes Tumorsymptom (z. B. Schmerz), sollte berücksichtigt werden, dass ein erhöhtes Risiko für das Vorhandensein oder das Entwickeln anderer Tumorsymptome (z. B. Schlafstörung und/oder Fatigue) bzw. von Symptomclustern (z. B. PIF-SC) besteht. Der Symptommanagement-Prozess sollte dahingehend verändert werden, dass multiple gleichzeitig auftretende Symptome antizipiert, festgestellt und als Ganzes behandelt werden (ebd.). Durch ein besseres Bewusstsein für die Häufigkeiten, die Schweregrade, die Entwicklungen und die Auswirkungen von Symptomclustern der Tumorpatienten sind alle Beteiligten besser in der Lage, Interventionen einzuleiten, die sowohl auf die Therapie von Einzelsymptomen, von Symptomen innerhalb eines Symptomclusters, als auch von Symptomclustern als Ganzes abzielen. So birgt die Symptomcluster-Forschung Potential für zukünftige präventive Symptommanagement-Strategien. Die Etablierung solcher präventiver Strategien würde den Patienten, den Pflegenden und den Ärzten ermöglichen, Symptome zum frühestmöglichen Zeitpunkt behandeln zu können oder diese sogar von vornherein ganz zu verhindern.

Da Tumorsymptome andere Symptome beeinflussen oder hervorrufen können, ist die Annahme berechtigt, dass auch anerkannte und übliche Therapien von Einzelsymptomen wahrscheinlich übergreifende Auswirkungen auf andere Clustersymptome und das gesamte Symptomcluster haben. Die spezielle Therapie von einem Tumorsymptom hat daher höchstwahrscheinlich übergreifende Wirkung und kann den Schweregrad der anderen Clustersymptome modulieren (Giff, 2007). Diesem Ansatz folgt auch Barsevick (2007) und fordert die Entwicklung von Symptomübergreifenden Behandlungsansätzen (engl.: crossover treatments). So könnte ein Medikament, obwohl es nur auf ein Symptom direkte pharmakologische Wirkung hat, auch eine Gesamtwirkung auf ein ganzes Symptomcluster zeigen. Veranschaulichen kann man dies anhand des klinischen Beispiels der Schmerzlinderung durch Schmerzmedikation (Beck et al., 2005; Kim et al., 2005). Eine effektive Schmerzlinderung führt wahrscheinlich konsekutiv zu einem verbesserten Schlaf und zu verminderten Fatigue-Werten (ebd.). Darüber hinaus ist es weiterhin sinnvoll, dass im „Teufelskreis“ aus Schmerz, Fatigue und Schlafstörung (vgl. **Abbildung 2**) nicht nur die Schmerztherapie optimiert, sondern möglichst an jeder Stelle (zusätzlich bei Fatigue und Schlafstörung) angegriffen wird. Tatsächlich ist es in der klinischen Routine nicht immer möglich, alle (gleichzeitig) auftretenden Symptome adäquat zu therapieren. Beispielsweise ist oftmals die Herstellung einer suffizienten Schmerzlinderung problematisch. In diesem Fall sollte die Behandlung und Linderung der anderen Symptome des Symptomclusters besondere Beachtung finden (Walsh und Rybicki, 2006; Kirkova et al., 2010). Auf diese Weise könnte ein nicht direkt bzw. anders nicht

suffizient behandeltes Tumorsymptom indirekt, durch die Verbesserung der anderen Clustersymptome, positiv beeinflusst werden. Zusätzlich könnten die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktionalität der Tumorpatienten als Ganzes verbessert werden (ebd.).

Sollten Clustersymptome auf einem gemeinsamen biologischen Mechanismus beruhen, z. B. proinflammatorische Zytokine die Grundlage für das gemeinsame Auftreten von Tumorsymptomen sein, könnte dies unter Umständen ebenfalls neue Symptommanagement-Strategien ermöglichen. Spezielle, bei einer gemeinsamen Symptomätiologie ansetzende, Therapien (z. B. mit Zytokininhibitoren), könnten zur gleichzeitigen Verbesserung aller Symptome des Symptomclusters führen (Miaskowski, 2006; Kirkova et al., 2011a).

Somit ergeben sich zwei unterschiedliche Anpassungsmöglichkeiten in der Pharmakotherapie für eine clusterspezifische Symptomkontrolle. Zum einen sind dies die bisher kaum berücksichtigten übergreifenden Wirkungen eines Medikaments, das pharmakologisch spezifisch (direkt) ein Symptom lindert, sekundär (indirekt) aber auch andere Clustersymptome verbessert. Zum anderen ist dies die geschilderte ursächliche Bekämpfung aller Clustersymptome simultan durch ein Medikament, das pharmakologisch bei einer potentiellen gemeinsamen Ursache aller Clustersymptome ansetzt. Durch beide Ansatzpunkte einer clusterspezifischen pharmakologischen Therapie könnte zukünftig eine Minimierung der häufig durchgeführten bzw. notwendigen Polypharmakotherapie im Symptommanagement von Tumorpatienten gelingen. Durch das gezielte therapeutische Auflösen eines Symptomclusters, d. h. die gezielte suffiziente Behandlung eines oder mehrerer clusterdefinierender Symptome unter Berücksichtigung des Symptomclusters als Einheit, könnten unter Umständen die Anzahl der Medikamente minimiert oder die jeweiligen Dosen reduziert werden. Hieraus würden nicht nur pharmaökonomische Vorteile entstehen, es ließen sich bei den Patienten auch die medikamentösen unerwünschten Wirkungen (UAW) vermindern, die systemische Toxizität minimieren und letztendlich die Lebensqualität und Funktionalität verbessern (Esper und Heidrich, 2005; Walsh und Rybicki, 2006; Cheung et al., 2009). Aktuell liegt der Schwerpunkt des klinischen Symptommanagements der Tumorsymptome Schmerz, Fatigue und Schlafstörung üblicherweise auf einer medikamentösen Behandlung, z. B. mit Analgetika, Psychostimulanzien, hämatopoetischen Wachstumsfaktoren oder Sedativa (Kwekkeboom et al., 2010b). Wie bereits in der Einleitung geschildert, ist es allerdings möglich, dass ein für ein bestimmtes Symptom verordnetes Arzneimittel ein anderes Tumorsymptom auslösen oder verstärken kann. Beispielsweise könnten zur Schmerzlinderung eingesetzte Opiode zu verstärkter Müdigkeit und damit einhergehend zum wiederholten Einschlafen am Tage

führen. Hieraus könnte ein gestörter Nachtschlaf resultieren. Durch die Schlafstörungen könnte wiederum die Fatigue verschlimmert und die Schmerzsensitivität erhöht werden. Das Beispiel zeigt, dass das Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster durch ein rein pharmakologisches Symptommanagement nicht optimal behandelt werden kann. Additive nicht-medikamentöse Interventionen könnten für die Symptombehandlung zusätzlichen Nutzen bieten (ebd.).

Zu diesen zusätzlichen Behandlungsformen zählen unter anderem psychosoziale und verhaltenstherapeutische Maßnahmen sowie Schulungen und Übungen zu Bewältigungsstrategien. Es können Entspannungstechniken (z. B. progressive Muskelrelaxation (PMR), autogenes Training (AT)), Bewegungstherapien zur Förderung der körperlichen Aktivität, Hypnose, Meditation, Massagen und Akupunktur durchgeführt werden. Außerdem sollte eine umfassende Aufklärung bezüglich Erkrankung und Behandlung stattfinden. Ein gemeinsames Ziel der nicht-pharmakologischen Interventionen ist es, den Tumorpatienten das Wissen und die Kompetenz zu vermitteln, selbst mit ihren Symptomen umgehen und diese kontrollieren zu können. Angewendet auf das PIF-Symptomcluster sind verschiedene Ansatzpunkte für die klinische Praxis oder für zukünftige Interventionsstudien denkbar. Die Förderung des schmerzbezogenen Selbstmanagements von onkologischen Patienten einschließlich Schulungen oder Aufklärungsgesprächen zur Schmerzmedikation kann kognitive Einstellungsbarrieren gegen die medikamentöse Schmerzbehandlung abbauen (Jahn, 2011). Hierdurch lässt sich die Compliance verbessern, die Schmerzintensität verringern und die gesundheitsbezogene Lebensqualität steigern (ebd.).

Mögliche Interventionen können auch auf eine Verbesserung des Schlaf-Wach-Rhythmus abzielen (Page et al., 2006). Als hilfreich würde sich hierbei eine praktizierte „Schlafroutine“ („Schlafhygiene“) erweisen. Hierzu wird u. a. empfohlen, erst bei Schläfrigkeit zu Bett zu gehen, wenn möglich täglich zur selben Zeit. Feste Aufstehzeiten sollten bestimmt und eingehalten werden. Weiterhin könnten sich Einschlafrituale (z. B. Hörbuch), Entspannungsübungen zum Durchbrechen von Gedankenketten (z. B. PMR, AT) und eine Begrenzung des Schlafes am Tage positiv auf Schlafqualität und die Verminderung von Schlafstörung auswirken (ebd.). Die sich aus Fatigue ergebende Negativspirale, d. h. die Verstärkung der Schlafstörung und der Schmerzsensibilität, kann körperlich aktiv mit Hilfe von Bewegungstherapie (z. B. Sport, Physiotherapie) durchbrochen werden. Hierzu bieten sich moderate Ausdauerübungen mittels Fahrradergometer, Laufband oder Jogging an. Eine im Tagesverlauf ausgewogene Belastung ist zu empfehlen. So sollten Haushaltstätigkeiten über den Tag verteilt, eine körperliche Verausgabung vermieden und Hilfe angenommen werden. Zur Selbstkontrolle kann der Tumorpatient beispielsweise ein „Energietagebuch“ führen.

Die mit einer Tumorerkrankung und mit dem PIF-Symptomcluster assoziierten psychischen Symptome, z. B. depressive Stimmungslage, müssen erkannt und therapiert werden. Auch hierbei können die aufgeführten nicht-pharmakologischen Interventionsmöglichkeiten Anwendung finden.

Bei allen ergänzenden Maßnahmen ist allerdings zu beachten, dass Patienten, Ärzte und Pflegende durch die Interventionen nicht über die Maßen belastet werden sollten. Zusammenfassend könnten Symptomcluster-bezogene Interventionsstrategien helfen, bei der Vielzahl der erlebten Symptome das Management zu fokussieren sowie Synergien anzustoßen und dabei stärker an der Lebenswirklichkeit der Patienten anzusetzen. Um dem Erleben der Patienten zu entsprechen, sollten Interventionen eher auf die Behandlung von Symptomclustern zugeschnitten sein als auf die von Einzelsymptomen (Karabulut et al., 2010). Ein solches „multi-fokussierendes Symptommanagement“ führt wahrscheinlich zu dem größtmöglichen positiven Nutzen für Tumorpatienten (Beck et al., 2005).

Die Umsetzung der zuvor ausgiebig aufgezeigten Interventionsmöglichkeiten, im Bereich des Symptommanagements und der Supportivtherapie, in den klinischen Alltag ist größtenteils noch nicht vollzogen. Denn ob hieraus tatsächlich klinischer Nutzen bzw. Benefit für die Tumorpatienten resultiert, bzw. wie groß dieser ist, ist unklar.

In der vorliegenden Arbeit wird u. a. nachgewiesen, dass durch das Auflösen eines Symptomclusters sich die Funktionalität und Lebensqualität verbessert. Des Weiteren ist der Einfluss ausgehend von einem Symptomcluster stärker als der von einem Einzelsymptom. Durch diesen Beweis erlagen die vorgestellten Interventionsmöglichkeiten und die Symptomcluster-Forschung generell als Ganzes gesteigerte Legitimität und reelle klinische Relevanz.

5.2 Diskussion der Studienmethodik

An dieser Stelle soll zunächst auf einige methodische Einschränkungen der vorliegenden Arbeit hingewiesen werden.

Die aktuellen Untersuchungen basieren auf Daten, die in einer zuvor durchgeführten randomisierten Multicenterstudie gewonnen wurden. Die Arbeit entspricht daher im Kern einer sekundären Datenanalyse (Post-hoc-Analyse). Post-hoc-(Subgruppen-)Analysen sind Untersuchungen, die nicht vor Studienbeginn festgelegt wurden (Janatzek, 2004: 6-7). Die aktuelle Studie gilt als „datengetrieben“, da die Analysen nach Sicht auf die Daten geplant und durchgeführt wurden (ebd.: 7). Es besteht in der methodischen Literatur die übereinstimmende Meinung, dass Post-hoc-Analysen ausschließlich explorativer Natur sind (ebd.: 17, 25). Sie lassen keine confirmatorischen Aussagen zu und können daher lediglich zur Hypothesengenerierung dienen. Aus diesem Grund

können Post-hoc-Analysen allein nicht als Grundlage für Therapieentscheidungen dienen. Zuvor müssen durch andere geplante Studien die Ergebnisse der Post-hoc-Analysen bestätigt oder verworfen werden (ebd.).

Trotz der eingeschränkten Aussagekraft können Post-hoc-Analysen (bei adäquater Ausführung) sinnvoll und nützlich sein (ebd.: 26). Post-hoc-Analysen gelten als aussagekräftig und interpretierbar, wenn sie mehrere Kriterien erfüllen (ebd.: 12-18, 25-26). Die Analysen sollten an adäquat ausgeführten und aussagekräftigen (Ursprungs-)Studien anknüpfen. Es sollten nur wenige Subgruppenanalysen durchgeführt und dabei möglichst Korrekturen für multiples Testen vorgenommen werden. Es muss eine adäquate statistische Methodik verwendet werden, d. h. es sollte kein alleiniges separates Auswerten der Subgruppen stattfinden, sondern insbesondere Interaktionstest angewendet werden. Die Subgruppen-bildende Variablen sollten Baseline-Variable sein (ebd.). Die vorliegende Studie erfüllt weitestgehend die postulierten Kriterien, allerdings wurden keine Korrekturen für multiples Testen und keine Interaktionstests durchgeführt.

Ein Einschlusskriterium zur Aufnahme in die ursprüngliche Studie war das Vorliegen einer mittleren Schmerzintensität von mindestens 3 von 10 zu Studienbeginn. Daher könnte die Prävalenz des Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomclusters in der untersuchten Patientenkohorte höher liegen als im Vergleich zu generellen Tumorpatientenkohorten.

Für die Analysen der vorliegenden Arbeit wurden Kontroll- und Interventionsgruppen der zugrundeliegenden Studie zu einer Gesamtstichprobe zusammengefasst. Aus der durchgeführten Intervention könnte eine verminderte Stabilität des PIF-Clusters in der Interventionsgruppe resultieren. Für die aktuellen Analysen würde dies bedeuten, dass die Stabilität der Gesamtstichprobe eher unterschätzt wird.

Kirkova et al. (2011a) merken an, dass Clustertyp und -zusammensetzung abhängig sind von der Studienpopulation, den Erkrankungsstadien, der Datenerhebung (z. B. Reihenfolge der Fragen, Fragen- bzw. Symptomformulierung (Wortwahl)), den Instrumentarien, dem Untersuchungszeitraum und den statistisch angewandten Methoden. Hinzu kommt, dass die Dauer der stationären Behandlung, die Therapieverfahren, das Patientenalter und die Komorbidität sicherlich eine große Rolle spielen (Beck et al., 2005; Aktas et al., 2010). Die Studienpopulation der vorliegenden Untersuchung war sehr heterogen. Patienten mit verschiedenen Tumordiagnosen, -stadien und Therapiekonzepten wurden eingeschlossen. Eine homogenere Untersuchungsgruppe wäre möglicherweise in der Lage gewesen, die gefundenen Ergebnisse weiter zu akzentuieren. Allerdings spiegelt die ausgewählte Patientengruppe eine übliche Zusammensetzung einer onkologischen Station in der Realität wieder.

Der Beobachtungszeitraum betrug im Durchschnitt etwas mehr als vier Wochen. Diese Zeitspanne war ausreichend, um die vordefinierten Forschungsfragen zu beantworten. Um Langzeit-Effekte bezüglich der Lebensqualität, der Funktionalität oder der Mortalität der Patienten nachweisen zu können, reichte dieser Zeitraum aber nicht aus.

Der durchgeführte EORTC-QLQ-C30 Fragebogen erfasst nur eine überschaubare Anzahl an Funktionsskalen (fünf und Lebensqualität) und Tumorsymptomen (neun). Nicht genannte bzw. nicht erfasste Tumorsymptome könnten die Symptomcluster-Zusammensetzung beeinflussen und erschweren die Validität und Reliabilität aktueller Clusterstudien (Aktas, 2013). Daher steht zur Diskussion, inwieweit der EORTC-QLQ-C30 Fragebogen ein adäquates Instrument zur Erhebung der auftretenden Tumorsymptome bzw. als Datengrundlage für Clusteranalysen geeignet ist. Es gibt einige andere Fragebögen bzw. Instrumentarien, die Tumorsymptome umfassender erheben und sich daher unter Umständen besser für die Exploration von Symptomclustern eignen, so z. B. der M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI) oder der Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS) (Portenoy et al., 1994a; Portenoy et al., 1994b; Cleeland et al., 2000; Kirkova et al., 2006).

Bei der Durchführung der Ursprungsstudie wurden im Zeitverlauf keine Messwerte für das Symptom „depressive Verstimmung“ erhoben. Da das PIF-Symptomcluster in früheren Studien oft mit diesem Symptom vergesellschaftet war, wäre eine diesbezügliche Berücksichtigung durchaus interessant gewesen und hätte unter Umständen zusätzliche Informationen geliefert.

Die methodischen Stärken der vorliegenden Arbeit liegen in folgenden Punkten: Für die Evaluation der Auswirkungen des PIF-Clusters auf die Lebensqualität und Funktionalität der Tumorpatienten konnte auf ein longitudinales Untersuchungsdesign zurückgegriffen werden. Daher war es möglich, Aussagen bezüglich der Stabilität des PIF-Symptomclusters zu treffen. Darüber hinaus konnte analysiert werden, inwieweit sich Veränderungen des PIF-Clusters im Zeitverlauf (stabiles Bestehen, Neuauftreten oder Auflösen) auf die patientenbezogenen Ergebnisse auswirken.

5.3 Ausblick und Perspektiven für künftige Forschung

Wie bereits zu Beginn der vorliegenden Arbeit ausgeführt wurde, steht der Begriff Symptomcluster weiterhin zur Diskussion, wird stetig weiterentwickelt und ist noch nicht abschließend definiert. Weiterführende Forschung ist notwendig, um eine einheitliche, klare und standardisierte Definition aufzustellen sowie Konsens über dessen Kriterien zu erlangen (Karabulut et al., 2010). Im Speziellen müssen die Art, die Stärke und die Stabilität der Beziehungen von Symptomen untereinander, innerhalb eines Symptomclusters, konkretisiert und vereinheitlicht werden. Des Weiteren sollte auch das

methodische Vorgehen, d. h. die statistischen Analyse- und Evaluierungsmethoden von Symptomclustern, standardisiert werden (Aktas et al., 2010). Kirkova et al. (2011a) fordern, dass für die Validierung eines Symptomclusters zumindest die Anzahl der Symptome, deren Ausmaß, der zeitliche Rahmen und die Skalierung (Gradeinteilung) explizit und einheitlich festgelegt sein sollten.

Aktuelle und frühere Studien zum Themenkomplex Tumorsymptomcluster lassen sich nur sehr eingeschränkt miteinander vergleichen. Eine vereinheitlichte Definition sowie Analyse- und Evaluierungsmethodik würden diesen Umstand erheblich verbessern. Erkenntnisse über Symptomcluster können in der Onkologie bei der Diagnosestellung und im Symptommanagement behilflich sein (Kirkova et al., 2010). Die weitere Erforschung von Tumorsymptomen fördert die evidenzbasierte klinische Medizin und Pflege, benötigt aber multidimensionale, valide und reliable Instrumente (Karabulut et al., 2010). Daher ist auch zur Überführung der Erkenntnisse der Symptomcluster-Forschung in konkrete klinische Handlungsanweisungen eine genaue Klärung der Definition und der Untersuchungsmethoden sowie die Überprüfung von deren Validität und Reliabilität erforderlich (Karabulut et al., 2010; Kirkova et al., 2011a).

Es werden sowohl mehr Querschnittsstudien als auch weitere longitudinale Studien benötigt, um den Einfluss von Symptomclustern auf patientenbezogene Ergebnisse eingehender zu untersuchen (Xiao, 2010). Dieser Forschungsaufwand ist notwendig, um das theoretische Rahmenkonzept der verschiedenen Symptomcluster, d. h. die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen, abschließend zu bestimmen (Xiao, 2010; Kirkova et al., 2011a). Erste Studien, die eine Verbindung zwischen dem Auftreten von Tumorsymptomclustern und neuroimmunologischen Antworten, z. B. proinflammatorischen Zytokinen, aufzeigen, sind jüngst erschienen (Kirkova et al., 2011a). Diese Beziehungen sollten aber noch sehr viel ausführlicher untersucht werden (ebd.). Wird der Zusammenhang zwischen Symptomclustern und ihren zugrundeliegenden biologischen Mechanismen verstärkt erforscht, könnten in nachfolgenden Studien Interventionen evaluiert werden, die direkt auf molekularer Ebene auf diese biochemischen Mechanismen abzielen (Wang et al., 2008). Diese Forschungsrichtung könnte zu einer Entwicklung neuartiger Behandlungsstrategien im Symptommanagement führen (ebd.).

Über die Langzeit-Effekte von Tumorsymptomclustern herrscht weitgehend Unklarheit. Unter Umständen lassen sich jedoch daraus prognostische Aussagen zu patientenbezogenen Ergebnissen und zur Patienten-Mortalität ableiten. Langfristig angelegte longitudinale Studien müssen den prognostischen Wert von Symptomclustern validieren (Kirkova et al., 2011a; Aktas et al., 2012). Wahrscheinlich beeinflussen demographische Aspekte, Charakteristika der Tumorerkrankung, Komorbiditäten und

verschiedene Behandlungsformen den Zusammenhang zwischen Cluster und Mortalität (Wang et al., 2008; Aktas et al., 2012). Diese Einflussfaktoren sollten in zukünftigen Studien eruiert, evaluiert und berücksichtigt werden (ebd.).

Die vorliegende Arbeit konnte nachweisen, dass das Auflösen des PIF-Symptomclusters zu einer Verbesserung der Lebensqualität und Funktionalität führt. Diese Verbesserung ist stärker als diejenige, die durch eine Reduktion eines Einzelsymptoms (Schmerzreduktion) erzielt werden kann. Von wesentlicher Bedeutung ist daher die Entwicklung von spezifischen, prägnanten und wirkungsvollen Symptomcluster-Interventionen (Symptom-übergreifende Behandlungsansätze), die auf das Auflösen eines Symptomclusters abzielen. Auf diese Weise könnten die jeweils vorteilhaftesten patientenbezogenen Ergebnisse erreicht werden (Barsevick, 2007). Anknüpfende randomisierte kontrollierte Studien sind wünschenswert, um den Anwendungsbereich, die Effektivität und die zugrundeliegenden Mechanismen von diesen pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Interventionen zu eruieren (Miaskowski et al., 2004; Francoeur, 2005; Barsevick, 2007).

6 Zusammenfassung

Tumorpatienten weisen eine Vielzahl an Symptomen gleichzeitig auf. Diese Symptome treten häufig zusammen in Gruppen oder Clustern auf. Das Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster (PIF-Symptomcluster) hat sich als Tumorsymptomcluster etabliert. Daher eignet es sich besonders gut für weiterführende Studien, um neue Antworten auf bisher nicht hinreichend geklärte Forschungsfragen des Symptomcluster-Forschungsfeldes zu finden. Das Ziel der aktuellen Studie besteht darin, die vom PIF-Symptomcluster ausgehenden Einflüsse auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktionalität (physische-, rollenbezogene-, emotionale-, kognitive- und soziale Funktionalität) von Tumorpatienten zu evaluieren. Gleichzeitig stellt die vorliegende Arbeit das Forschungsfeld der Tumorsymptomcluster erstmalig ausführlich in deutscher Sprache vor.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass besonders das longitudinale Studiendesign neuartige Einsichten in diesen Forschungsbereich offenbarte. Eine Tumorpatientenkohorte wurde während ihres stationären Aufenthaltes und bis zu vier Wochen nach Entlassung beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass das PIF-Symptomcluster auch in der untersuchten Studienpopulation, d. h. bei Tumorpatienten mit initialem Tumorschmerz, häufig und im Zeitverlauf stabil vorhanden war.

Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass das PIF-Symptomcluster direkten Einfluss auf die Lebensqualität und Funktionalität der Patienten hatte. Hierzu wurde eine innovative Betrachtungs- bzw. Vorgehensweise gewählt. Es wurde untersucht, inwieweit sich Veränderungen des PIF-Symptomclusters zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (stabiles Bestehen, Neuauftreten oder Auflösen) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktionalität auswirkten. Das Auflösen des PIF-Symptomclusters war mit einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der physischen-, emotionalen- und kognitiven Funktionalität verbunden. Im Gegensatz dazu führte das Neuauftreten des Symptomclusters zu gegenteiligen Effekten, d. h. zu einer signifikanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der rollenbezogenen-, kognitiven- und sozialen Funktion.

Auch eine ausschließliche Einzelsymptomreduktion (reine Schmerzreduktion) führte zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und aller Teilbereiche der Funktionalität. Der Vergleich der Effekte zwischen der reinen Schmerzreduktion und dem Auflösen des PIF-Symptomclusters zeigte allerdings, dass es durch das Auflösen zu einer stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der physischen- und emotionalen Funktion kam.

Die ermittelten Ergebnisse tragen erheblich zur Weiterentwicklung der Symptomcluster-

Forschung bei. Allerdings ist diese noch nicht soweit fortgeschritten, dass zum jetzigen Zeitpunkt schon konkrete Handlungsempfehlungen für den klinischen Alltag getroffen werden können. Die aufgezeigten Effekte regen aber ein langfristiges Umdenken in der Behandlung und Pflege von onkologischen Patienten an. Zukünftig wird sich die Symptomcluster-Forschung wahrscheinlich als nützlich erweisen, unter anderem im Bereich des Symptom-Assessments, der Diagnosefindung, des Symptommanagements und der Verlaufsbeobachtung.

Künftige Forschungsvorhaben sollten zwei verschiedene Richtungen verfolgen. Zum einen sind weitere Grundlagenstudien notwendig, die das theoretische Rahmenkonzept einschließlich der (patho-)physiologischen Mechanismen erforschen. Im wissenschaftlichen Diskurs sollte Konsens über die Definition von Symptomclustern und über das methodische Vorgehen erlangt werden. Zum anderen sollten spezifische und wirksame Symptom-übergreifende Behandlungsstrategien (Symptomcluster-Interventionen) entwickelt und evaluiert werden, welche direkt und umfassend auf die Behandlung von Symptomclustern abzielen. Das Therapieziel sollte hierbei das Auflösen oder die Prävention eines Symptomclusters sein. Dieses Vorgehen würde im erheblichen Gegensatz zur aktuellen klinischen Routine stehen, bei der meist jedes Tumorsymptom separat betrachtet und therapiert wird. Anknüpfende randomisierte kontrollierte Studien sind nötig, um den Anwendungsbereich, die Effektivität und die zugrundeliegenden Mechanismen von pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Interventionen zu prüfen. Der Einsatz von Symptom-übergreifenden Behandlungsstrategien bietet viele Vorteile und führt perspektivisch zu einem deutlich verbesserten Symptommanagement und einer optimaleren Patientenversorgung.

7 Literaturverzeichnis

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee M, Obosa D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F (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. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376.
- Aktas A, Walsh D, Rybicki L (2010) Review: Symptom clusters: myth or reality? *Palliat Med* 24:373-385.
- Aktas A, Walsh D, Rybicki L (2012) Symptom clusters and prognosis in advanced cancer. *Support Care Cancer* 20:2837-2843.
- Aktas A (2013) Cancer symptom clusters: current concepts and controversies. *Curr Opin Support Palliat Care* 7:38-44.
- Aronowitz RA (2001) When do symptoms become a disease? *Ann Intern Med* 134:803-808.
- Barsevick AM (2007) The elusive concept of the symptom cluster. *Oncol Nurs Forum* 34:971-980.
- Beck SL, Dudley WN, Barsevick A (2005) Pain, sleep disturbance, and fatigue in patients with cancer: using a mediation model to test a symptom cluster. *Oncol Nurs Forum* 32:E48-E55.
- Breen SJ, Baravelli CM, Schofield PE, Jefford M, Yates PM, Aranda SK (2009) Is symptom burden a predictor of anxiety and depression in patients with cancer about to commence chemotherapy? *Med J Aust* 190:S99-S104.
- Brettschneider C, Lühmann D, Raspe H: Der Stellenwert von Patient Reported Outcomes (PRO) im Kontext von Health Technology Assessment (HTA). 1. Aufl., DIMDI, Köln, 2011.
- Chen M, Lin C (2007) Cancer symptom clusters: a validation study. *J Pain Symptom Manage* 34:590-599.
- Chen M, Tseng H (2006) Symptom clusters in cancer patients. *Support Care Cancer* 14:825-830.
- Cheng KKF, Lee DTF (2011) Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 78:127-137.
- Cherwin CH (2012) Gastrointestinal symptom representation in cancer symptom clusters: a synthesis of the literature. *Oncol Nurs Forum* 39:157-165.
- Cheung WY, Le LW, Zimmermann C (2009) Symptom clusters in patients with advanced cancers. *Support Care Cancer* 17:1223-1230.
- Chow E, Fan G, Hadi S, Filipczak L (2007) Symptom clusters in cancer patients with bone metastases. *Support Care Cancer* 15:1035-1043.

- Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA, Miller AH, Payne R, Reuben JM, Wang XS, Lee B (2003) Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer* 97:2919-2925.
- Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, Engstrom MC (2000) Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 89:1634-1646.
- Dodd MJ, Cho MH, Cooper BA, Miaskowski C (2010) The effect of symptom clusters on functional status and quality of life in women with breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 14:101-110.
- Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM (2001) Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 28:465-470.
- Donnelly S, Walsh D (1995) The symptoms of advanced cancer. *Semin Oncol* 22:67-72.
- EORTC Study Group on Quality of Life: EORTC QLQ-C30 (version 3.0) GERMAN. EORTC, Brüssel, 1995.
- Esper P (2010) Symptom clusters in individuals living with advanced cancer. *Semin Oncol Nurs* 26:168-174.
- Esper P, Heidrich D (2005) Symptom clusters in advanced illness. *Semin Oncol Nurs* 21:20-28.
- Fan G, Filipczak L, Chow E (2007) Symptom clusters in cancer patients: a review of the literature. *Curr Oncol* 14:173-179.
- Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group: EORTC QLQ-C30 Scoring Manual The EORTC QLQ-C30. Third edition, EORTC, Brüssel, 2001.
- Francoeur RB (2005) The relationship of cancer symptom clusters to depressive affect in the initial phase of palliative radiation. *J Pain Symptom Manage* 29:130-155.
- Gift AG (2007) Symptom clusters related to specific cancers. *Semin Oncol Nurs* 23:136-141.
- Gift AG, Stommel M, Jablonski A, Given W (2003) A cluster of symptoms over time in patients with lung cancer. *Nurs Res* 52:393-400.
- Given B, Given C, Azzouz F, Stommel M (2001) Physical functioning of elderly cancer patients prior to diagnosis and following initial treatment. *Nurs Res* 50:222-232.
- Given B, Given CW, Sikorskii A, Jeon S, McCorkle R, Champion V, Decker D (2008) Establishing mild, moderate, and severe scores for cancer-related symptoms: how consistent and clinically meaningful are interference-based severity cut-points? *J Pain Symptom Manage* 35:126-135.
- Gleason JF Jr., Case D, Rapp SR, Ip E, Naughton M, Butler JM Jr., McMullen K, Stieber V, Saconn P, Shaw EG (2007) Symptom clusters in patients with newly-diagnosed brain tumors. *J Support Oncol* 5:427-436.

- Hoffman AJ, Given BA, von Eye A, Gift AG, Given CW (2007) Relationships among pain, fatigue, insomnia, and gender in persons with lung cancer. *Oncol Nurs Forum* 34:785-792.
- Jahn P: Förderung des schmerzbezogenen Selbstmanagements von onkologischen Patienten durch eine ressourcenorientierte überleitende Pflegeintervention: eine cluster-randomisierte Multicenterstudie. Univ. Halle, Medizinische Fakultät, Diss., Halle, 2011.
- Jahn P, Kitzmantel M, Renz P, Kukk E, Kuss O, Thoke-Colberg A, Horn I, Landenberger M (2010) Improvement of pain related self management for oncologic patients through a trans institutional modular nursing intervention: protocol of a cluster randomized multicenter trial. *Trials* 11:29:1-8.
- Jahn P, Kitzmantel M, Renz P, Thoke-Colberg A, Horn I, Landenberger M (2009) 4164 Improving cancer pain management through self-care: protocol for a cluster randomized multicenter trial. *Eur J Cancer* 7:233-234.
- Jahn P, Kuss O, Schmidt H, Bauer A, Kitzmantel M, Jordan K, Krasemann S, Landenberger M (2014) Improvement of pain-related self-management for cancer patients through a modular transitional nursing intervention: a cluster-randomized multicenter trial. *Pain* 155:746-754.
- Janatzek S: G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V., Fachbereich Evidenz-basierte Medizin, Essen, 2004.
- Janssen J, Laatz W: Statistische Datenanalyse mit SPSS: Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests. 8. Aufl., Springer Gabler, Berlin, 2013.
- Jimenez A, Madero R, Alonso A, Martinez-Marin V, Vilches Y, Martinez B, Feliu M, Diaz L, Espinosa E, Feliu J (2011) Symptom clusters in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 42:24-31.
- Karabulut N, Erci B, Ozer N, Ozdemir S (2010) Symptom clusters and experiences of patients with cancer. *J Adv Nurs* 66:1011-1021.
- Kim E, Jahan T, Aouizerat BE, Dodd MJ, Cooper BA, Paul SM, West C, Lee K, Swift PS, Wara W, Miaskowski C (2009a) Changes in symptom clusters in patients undergoing radiation therapy. *Support Care Cancer* 17:1383-1391.
- Kim E, Jahan T, Aouizerat BE, Dodd MJ, Cooper BA, Paul SM, West C, Lee K, Swift PS, Wara W, Miaskowski C (2009b) Differences in symptom clusters identified using occurrence rates versus symptom severity ratings in patients at the end of radiation therapy. *Cancer Nurs* 32:429-436.
- Kim H, Barsevick AM, Fang CY, Miaskowski C (2012) Common biological pathways underlying the psychoneurological symptom cluster in cancer patients. *Cancer Nurs* 35:E1-E20.
- Kim H, McGuire DB, Tulman L, Barsevick AM (2005) Symptom clusters: concept analysis and clinical implications for cancer nursing. *Cancer Nurs* 28:270-282.

- Kirkova J, Davis MP, Walsh D, Tiernan E, O'Leary N, LeGrand SB, Lagman RL, Russell KM. (2006) Cancer symptom assessment instruments: a systematic review. *J Clin Oncol* 24:1459-1473.
- Kirkova J, Aktas A, Walsh D, Davis MP (2011a) Cancer symptom clusters: clinical and research methodology. *J Palliat Med* 14:1149-1166.
- Kirkova J, Rybicki L, Walsh D, Aktas A (2012) Symptom prevalence in advanced cancer: age, gender, and performance status interactions. *Am J Hosp Palliat Care* 29:139-145.
- Kirkova J, Rybicki L, Walsh D, Aktas A, Davis MP, Karafa MT (2011b) The relationship between symptom prevalence and severity and cancer primary site in 796 patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 28:350-355.
- Kirkova J, Walsh D (2007) Cancer symptom clusters-a dynamic construct. *Support Care Cancer* 15:1011-1013.
- Kirkova J, Walsh D, Aktas A, Davis MP (2010) Cancer symptom clusters: old concept but new data. *Am J Hosp Palliat Care* 27:282-288.
- Kozachik SL, Bandeen-Roche K (2008) Predictors of patterns of pain, fatigue, and insomnia during the first year after a cancer diagnosis in the elderly. *Cancer Nurs* 31:334-344.
- Küchler T, Bullinger M: Onkologie. In: Ravens-Sieberer U, Cieza A (Hrsg.): *Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin: Konzepte, Methoden, Anwendung*. 1. Aufl., Ecomed, Landsberg, 2000.
- Kwekkeboom KL, Abbott-Anderson K, Cherwin C, Roiland R, Serlin RC, Ward SE (2012) Pilot randomized controlled trial of a patient-controlled cognitive-behavioral intervention for the pain, fatigue, and sleep disturbance symptom cluster in cancer. *J Pain Symptom Manage* 44:810-822.
- Kwekkeboom KL, Abbott-Anderson K, Wanta B (2010a) Feasibility of a patient-controlled cognitive-behavioral intervention for pain, fatigue, and sleep disturbance in cancer. *Oncology Nursing Forum* 37:E151-E159.
- Kwekkeboom KL, Cherwin CH, Lee JW, Wanta B (2010b) Mind-body treatments for the pain-fatigue-sleep disturbance symptom cluster in persons with cancer. *J Pain Symptom Manage* 39:126-138.
- Landenberger M (2008) Improvement of self management for oncologic patients with pain. *ClinicalTrials.gov*, <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00779597>, Zugegriffen: 29. Juli 2014.
- Lee B, Dantzer R, Langley KE, Bennett GJ, Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA, Miller AH, Payne R, Reuben JM, Wang XS, Cleeland CS (2004) A cytokine-based neuroimmunologic mechanism of cancer-related symptoms. *Neuroimmunomodulation* 11:279-292.
- Lin S, Chen Y, Yang L, Zhou J (2013) Pain, fatigue, disturbed sleep and distress comprised a symptom cluster that related to quality of life and functional status of lung cancer surgery patients. *J Clin Nurs* 22:1281-1290.

- Miaskowski C (2006) Symptom clusters: establishing the link between clinical practice and symptom management research. *Support Care Cancer* 14:792-794.
- Miaskowski C, Dodd M, Lee K (2004) Symptom Clusters: The new frontier in symptom management research. *J Natl Cancer Inst Monogr* 32:17-21.
- Miaskowski C, Aouizerat BE (2007) Is there a biological basis for the clustering of symptoms? *Semin Oncol Nurs* 23:99-105.
- Miaskowski C, Aouizerat BE, Dodd M, Cooper B (2007) Conceptual issues in symptom clusters research and their implications for quality-of-life assessment in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 37:39-46.
- Miaskowski C, Cooper BA, Paul SM, Dodd M, Lee K, Aouizerat BE, West C, Cho M, Bank A (2006) Subgroups of patients with cancer with different symptom experiences and quality-of-life outcomes: a cluster analysis. *Oncol Nurs Forum* 33:E79-E89.
- Molassiotis A, Wengström Y, Kearney N (2010) Symptom cluster patterns during the first year after diagnosis with cancer. *J Pain Symptom Manage* 39:847-858.
- Oh H, Seo Y, Jeong H, Seo W (2012) The identification of multiple symptom clusters and their effects on functional performance in cancer patients. *J Clin Nurs* 21:2832-2842.
- Page MS, Berger AM, Johnson LB (2006) Putting Evidence Into Practice: Evidence-Based Interventions for Sleep-Wake Disturbances. *Clin J Oncol Nurs* 10:753-767.
- Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, Lepore JM, Friedlander-Klar H, Coyle N, Smart-Curley T, Kemeny N, Norton L, Hoskins W (1994a) Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Qual Life Res* 3:183-189.
- Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, McCarthy Lepore J, Friedlander-Klar H, Kiyasu E, Sobel K, Coyle N, Kemeny N, Norton L, Scher H (1994b) The Memorial Symptom Assessment Scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *Eur J Cancer* 30:1326-1336.
- Pschyrembel W: Pschyrembel klinisches Wörterbuch 2014. 265. Aufl., de Gruyter, Berlin, 2013.
- Reilly CM, Bruner DW, Mitchell SA, Minasian LM, Basch E, Dueck AC, Cella D, Reeve BB (2013) A literature synthesis of symptom prevalence and severity in persons receiving active cancer treatment. *Support Care Cancer* 21:1525-1550.
- Rodrigues JJPC: Advancing medical practice through technology: Applications for healthcare delivery, management, and quality. 1. Aufl., Idea Group Publishing, Hershey, 2013.
- Sanford SD, Beaumont JL, Butt Z, Sweet JJ, Cella D, Wagner LI (2013) Prospective longitudinal evaluation of a symptom cluster in breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 47:721-30.
- Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E (Hrsg.): Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Reihe: Diagnostik für Klinik und Praxis, Band 2, Hogrefe, Göttingen, 2003.

- 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.
- Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, Gundy C, Koller M, Petersen MA, Sprangers MAG, on behalf of the EORTC Quality of Life Group: EORTC QLQ-C30 Reference Values. EORTC, Brüssel, 2008.
- Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, Tannock IF (2008) Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat Rev Cancer* 8:887-899.
- Skerman HM, Yates PM, Battistutta D (2012) Cancer-related symptom clusters for symptom management in outpatients after commencing adjuvant chemotherapy, at 6 months, and 12 months. *Support Care Cancer* 20:95-105.
- 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.
- 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.
- Walsh D, Donnelly S, Rybicki L (2000) The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer* 8:175-179.
- Walsh D, Rybicki L (2006) Symptom clustering in advanced cancer. *Support Care Cancer* 14:831-836.
- Wang S, Tsai C, Chen B, Lin C, Lin C (2008) Symptom clusters and relationships to symptom interference with daily life in Taiwanese lung cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 35:258-266.
- Wang XS, Shi Q, Williams LA, Mao L, Cleeland CS, Komaki RR, Mobley GM, Liao Z (2010) Inflammatory cytokines are associated with the development of symptom burden in patients with NSCLC undergoing concurrent chemoradiation therapy. *Brain Behav Immun* 24:968-974.
- Wang XS, Williams LA, Krishnan S, Liao Z, Liu P, Mao L, Shi Q, Mobley GM, Woodruff JF, Cleeland CS (2012) Serum sTNF-R1, IL-6, and the development of fatigue in patients with gastrointestinal cancer undergoing chemoradiation therapy. *Brain Behav Immun* 26:699-705.
- Wood LJ, Weymann K (2013) Inflammation and neural signaling: etiologic mechanisms of the cancer treatment-related symptom cluster. *Curr Opin Support Palliat Care* 7:54-59.
- Xiao C (2010) The state of science in the study of cancer symptom clusters. *Eur J Oncol Nurs* 14:417-434.
- Zoëga S, Fridriksdottir N, Sigurdardottir V, Gunnarsdottir S (2013) Pain and other symptoms and their relationship to quality of life in cancer patients on opioids. *Qual Life Res* 22:1273-1280.

8 Tabellenanhang

Tabelle 1 - Patientencharakteristika – allgemein (Baseline)

Charakteristika		
Anzahl	N = 207	
Alter (in Jahren)	56,8	SD 12,3
Geschlecht		
Weiblich	88	42,5 %
Männlich	119	57,5 %
ECOG Performance Status		
0	11/195	5,6 %
1	29/195	14,9 %
2	77/195	39,5 %
3	78/195	40,0 %
Diagnosegruppen		
Gynäkologische Tumore	41/206	19,9 %
Urologische Tumore	16/206	7,8 %
Hämatologische Erkrankungen	16/206	7,8 %
Gastrointestinale Tumore	66/206	32,0 %
Sonstige Tumore	67/206	32,5 %
Tumorgröße		
T1	9/72	12,5 %
T2	18/72	25,0 %
T3	19/72	26,4 %
T4	25/72	34,7 %
Tx	1/72	1,4 %
Lymphknotenstatus		
N0	32/73	43,8 %
N1	19/73	26,0 %
N2	16/73	21,9 %
N3	3/73	4,1 %
Nx	3/73	4,1 %
Metastasierung		
M0	29/67	43,3 %
M1	18/67	26,9 %
Mx	20/67	29,9 %
Therapie		
Chemotherapie	25/207	12,1 %
Radiotherapie	6/207	2,9 %
Operation	47/207	22,7 %
Kombinierte Therapie	120/207	58,0 %
Andere	9/207	4,3 %
Stationärer Beobachtungszeitraum (in Tagen)	8,6	SD 9,0
Gesamter Beobachtungszeitraum (in Tagen)	31,3	SD 13,1
Studienteilnahme (Untersuchungszeitraum)		
t0 - t3	156/207	75,4 %
t0 - t2 (Abbruch nach t2)	45/207	21,7 %
t0 - t1 (Abbruch nach t1)	5/207	2,4 %
t0 (Abbruch nach t0)	1/207	0,5 %
Schmerzmedikation (WHO)		
Keine Schmerzmedikation	13/201	6,5 %
1	81/201	40,3 %
2	15/201	7,5 %
3	92/201	45,8 %

Tabelle 2 - Hierarchische Aufstellung der Symptomprävalenzen und -intensitäten (EORTC-QLQ-C30 Punkte-Range: 0 - 100)

Studienbeginn / Erster Messzeitpunkt (t0)			
	Rang*	N§ (%)	Intensität (SD)
Schmerz	1.	191/205 (93,2)	72,9 (26,9)
Fatigue	2.	180/205 (87,8)	67,5 (29,4)
Schlafstörung	3.	177/207 (85,5)	65,9 (34,8)
Appetitverlust	4.	145/207 (70,0)	50,7 (39,9)
Dyspnoe	5.	119/207 (57,5)	37,0 (37,2)
Obstipation	6.	100/207 (48,3)	31,6 (38,3)
Übelkeit / Erbrechen	7.	67/207 (32,4)	23,0 (30,7)
Diarrhoe	8.	65/206 (31,6)	17,3 (28,6)

Zweiter Messzeitpunkt (t1)			
	Rang*	N§ (%)	Intensität (SD)
Fatigue	1.	182/200 (91,0)	64,9 (25,2)
Schmerz	2.	181/200 (90,5)	60,3 (27,8)
Schlafstörung	3.	170/199 (85,4)	59,5 (33,8)
Appetitverlust	4.	151/200 (75,5)	48,2 (36,7)
Dyspnoe	5.	125/200 (62,2)	35,2 (33,1)
Obstipation	6.	88/200 (44,0)	25,2 (33,3)
Übelkeit / Erbrechen	7.	48/200 (24,0)	16,0 (23,2)
Diarrhoe	8.	54/200 (27,0)	13,5 (25,6)

Dritter Messzeitpunkt (t2)			
	Rang*	N§ (%)	Intensität (SD)
Fatigue	1.	187/198 (94,4)	66,9 (25,8)
Schmerz	2.	179/197 (89,8)	59,7 (28,4)
Schlafstörung	3.	166/199 (83,3)	56,3 (35,0)
Appetitverlust	4.	140/199 (70,4)	48,7 (39,0)
Dyspnoe	5.	127/200 (63,5)	38,7 (35,7)
Obstipation	6.	87/199 (43,7)	26,3 (34,9)
Übelkeit / Erbrechen	7.	54/200 (27,0)	17,8 (25,2)
Diarrhoe	8.	50/199 (25,1)	12,6 (24,9)

Vierter Messzeitpunkt (t3)			
	Rang*	N§ (%)	Intensität (SD)
Fatigue	1.	140/153 (91,5)	62,7 (26,1)
Schmerz	2.	129/152 (84,9)	53,2 (28,9)
Schlafstörung	3.	120/155 (77,4)	49,0 (35,9)
Appetitverlust	4.	107/155 (69,0)	44,7 (37,5)
Dyspnoe	5.	101/155 (65,2)	38,7 (35,9)
Obstipation	6.	63/156 (40,4)	23,3 (32,2)
Übelkeit / Erbrechen	7.	41/155 (26,5)	15,8 (21,5)
Diarrhoe	8.	35/156 (22,4)	11,8 (24,2)

* angeordnet nach Intensität; § Intensität > 30/100 Punkte

Tabelle 3 - Veränderung Symptomintensitäten vom ersten bis zum letzten Messzeitpunkt (Vergleich Messzeitpunkt t0 mit t3) (EORTC-QLQ-C30 Punkte-Range: 0 - 100)

	N	Mittelwert	SD
Schmerz	150	-18,67	31,31
Fatigue	151	-2,50	29,82
Schlafstörung	155	-16,13	41,15
Appetitverlust	155	-3,87	47,29
Dyspnoe	155	5,16	38,39
Obstipation	156	-8,76	40,45
Übelkeit / Erbrechen	155	-7,96	31,29
Diarrhoe	155	-4,52	29,69

Tabelle 4 - Hierarchische Clusteranalyse: Zuordnungsübersicht (Zuordnungsmatrix) Durchschnittliche Verknüpfung (zwischen Gruppen) (Messzeitpunkt t0)

Stufe	Zusammengeführte Cluster		Koeffizienten	Erstes Vorkommen des Clusters		Nächster Schritt
	Cluster 1	Cluster 2		Cluster 1	Cluster 2	
1	1	3	115277,778	0	0	2
2	1	5	234305,556	1	0	4
3	2	8	336944,444	0	0	5
4	1	6	370154,321	2	0	7
5	2	7	437916,667	3	0	6
6	2	4	466018,519	5	0	7
7	1	2	645648,148	4	6	0

Symptomcodierung: 1 Fatigue; 2 Übelkeit / Erbrechen; 3 Schmerz; 4 Dyspnoe; 5 Schlafstörung; 6 Appetitlosigkeit; 7 Obstipation; 8 Diarrhoe

Tabelle 5 - Prävalenzen des PIF-Symptomclusters

	N	N* (%)	N§ (%)	N [∅] (%)
PIF-Cluster in t0	160	160/207 (77,3)	160/207 (77,3)	
PIF-Cluster in t1	159	159/206 (77,2)	159/207 (76,8)	
PIF-Cluster in t2	149	149/201 (74,1)	149/207 (72,0)	
PIF-Cluster in t3	103	103/156 (66,0)	103/207 (49,8)	
PIF-Cluster in t0 & t1	136	136/206 (66,0)	136/207 (65,7)	136/160 (85,0)
PIF-Cluster in t0 & t1 & t2	113	113/201 (56,2)	113/207 (54,6)	113/160 (70,6)
PIF-Cluster in t0 & t1 & t2 & t3	68	68/156 (43,6)	68/207 (32,9)	68/160 (42,5)
PIF-Cluster von t0 bis zum jeweilig letzten Messzeitpunkt eines Studienteilnehmers	107		107/207 (51,7)	

* Unter Berücksichtigung der Anzahl der Studienteilnehmer, die bis zu diesem Zeitpunkt an der Studie teilgenommen haben

§ Unter Berücksichtigung der Anzahl der Studienteilnehmer zu Studienbeginn

∅ Unter Berücksichtigung der Anzahl der Studienteilnehmer, die zum Messzeitpunkt t0 ein PIF-Symptomcluster aufwiesen

Tabelle 6 - Ergänzung: Prävalenzen des PIF-Symptomclusters Unterteilung nach Gesamtstichprobe, Kontrollgruppe und Interventionsgruppe

	Gesamtstichprobe		Kontrollgruppe		Interventionsgruppe	
	N	N (%) [*]	N	N [§] (%)	N	N [∅] (%)
PIF-Cluster in t0	160	160/207 (77,3)	75	75/105 (71,4)	85	85/102 (83,3)
PIF-Cluster in t1	159	159/207 (76,8)	75	75/105 (71,4)	84	84/102 (82,4)
PIF-Cluster in t2	149	149/207 (72,0)	80	80/105 (76,2)	69	69/102 (67,6)
PIF-Cluster in t3	103	103/207 (49,8)	63	63/105 (60,0)	40	40/102 (39,2)
PIF-Cluster stabil in t1	137	137/177 (77,4)	64	64/83 (77,1)	73	73/94 (77,7)
PIF-Cluster aufgelöst in t1	18	18/177 (10,2)	8	8/83 (9,6)	10	10/94 (10,6)
PIF-Cluster tritt neu auf in t1	22	22/177 (12,4)	11	22/83 (13,3)	11	11/94 (11,7)
Schmerz stabil oder verstärkt in t1	95	95/207 (48,0)	49	49/100 (49,0)	46	46/98 (46,9)
Schmerzreduktion in t1	103	103/207 (52,0)	51	51/100 (51,0)	52	52/98 (53,1)
*	Unter Berücksichtigung der Anzahl aller gültigen Fälle der Gesamtstichprobe					
§	Unter Berücksichtigung der Anzahl aller gültigen Fälle der Kontrollgruppe					
∅	Unter Berücksichtigung der Anzahl aller gültigen Fälle der Interventionsgruppe					

Tabelle 7 - Veränderung (Differenz) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Funktionalität in Abhängigkeit davon ob:

- das PIF-Cluster stabil bleibt, sich auflöst oder neu auftritt;
 - die Schmerzintensität abnimmt, gleichbleibt / zunimmt;
 - das PIF-Cluster stabil ist und zusätzlich die Schmerzintensität abnimmt, gleichbleibt / zunimmt
- (EORTC-QLQ-C30 Punkte-Range: 0 - 100)

I. Gesamte Studiengruppe

<i>Vergleich t0 mit t1:</i>			
	N	Mittelwert	SD
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	198	3,79	20,63
Physische Funktion	190	0,42	21,81
Rollenbezogene Funktion	186	-2,06	33,47
Emotionale Funktion	186	7,62	29,43
Kognitive Funktion	195	6,92	28,10
Soziale Funktion	195	2,39	34,89

II. PIF-Cluster stabil

<i>Vergleich t0 mit t1:</i>			
	N	Mittelwert	SD
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	136	4,23	18,06
Physische Funktion	128	-0,83	20,06
Rollenbezogene Funktion	129	1,42	26,02
Emotionale Funktion	126	5,75	26,47
Kognitive Funktion	134	7,59	29,16
Soziale Funktion	132	4,55	32,24

III. PIF-Cluster aufgelöst

<i>Vergleich t0 mit t1:</i>			
	N	Mittelwert	SD
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	18	17,13	17,02
Physische Funktion	18	17,78	19,67
Rollenbezogene Funktion	15	15,56	41,05
Emotionale Funktion	17	32,84	27,87
Kognitive Funktion	16	25,00	25,09
Soziale Funktion	18	23,15	39,25

IV. PIF-Cluster tritt neu auf

<i>Vergleich t0 mit t1:</i>			
	N	Mittelwert	SD
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	21	-12,70	24,38
Physische Funktion	22	-9,39	27,27
Rollenbezogene Funktion	20	-39,17	38,72
Emotionale Funktion	21	-2,78	30,08
Kognitive Funktion	22	-4,55	20,69
Soziale Funktion	22	-18,18	33,30

V. Schmerzreduktion

<i>Vergleich t0 mit t1:</i>			
	N	Mittelwert	SD
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	103	10,19	18,96
Physische Funktion	99	7,74	19,21
Rollenbezogene Funktion	94	10,46	29,93
Emotionale Funktion	96	15,89	32,15
Kognitive Funktion	99	16,67	28,57
Soziale Funktion	99	11,95	32,99

VI. Schmerz stabil oder verstärkt

<i>Vergleich t0 mit t1:</i>			
	N	Mittelwert	SD
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	93	-3,94	19,53
Physische Funktion	89	-8,02	21,77
Rollenbezogene Funktion	90	-14,81	32,43
Emotionale Funktion	88	-1,33	23,57
Kognitive Funktion	94	-3,19	24,11
Soziale Funktion	94	-7,80	34,28

VII. PIF-Cluster stabil & Schmerzreduktion

<i>Vergleich t0 mit t1:</i>			
	N	Mittelwert	SD
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	71	8,69	18,34
Physische Funktion	67	5,17	17,71
Rollenbezogene Funktion	65	9,49	26,18
Emotionale Funktion	65	10,26	30,86
Kognitive Funktion	69	17,87	27,91
Soziale Funktion	67	11,44	32,72

VIII. PIF-Cluster stabil & Schmerz stabil oder verstärkt

<i>Vergleich t0 mit t1:</i>			
	N	Mittelwert	SD
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	65	-0,64	16,56
Physische Funktion	61	-7,43	20,55
Rollenbezogene Funktion	64	-6,77	23,33
Emotionale Funktion	61	0,96	19,96
Kognitive Funktion	65	-3,33	26,55
Soziale Funktion	65	-2,56	30,37

Tabelle 8 - Vergleich der Mittelwerte (T-Test für unabhängige Stichproben):
Gesundheitsbezogene Lebensqualität & Funktionalität
(EORTC-QLQ-C30 Punkte-Range: 0 - 100)

I. Vergleich: PIF-Cluster aufgelöst (N = 18) vs. PIF-Cluster neu (N = 22)

Vergleich t0 mit t1:

	Mittelwert- differenz	Standardfehler der Differenz	95% KI	P-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	29,83	6,66	16,31; 43,35	0,000
Physische Funktion	27,17	7,44	12,11; 42,23	0,001
Rollenbezogene Funktion	54,72	13,69	26,74; 82,70	0,000
Emotionale Funktion	35,62	9,42	16,50; 54,74	0,001
Kognitive Funktion	29,55	7,67	13,85; 45,24	0,001
Soziale Funktion	41,33	11,66	17,62; 65,04	0,001

II. Vergleich: PIF-Cluster stabil (N = 136) vs. PIF-Cluster aufgelöst (N = 18)

Vergleich t0 mit t1:

	Mittelwert- differenz	Standardfehler der Differenz	95% KI	P-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	12,90	4,30	3,99; 21,81	0,007
Physische Funktion	18,61	4,96	8,32; 28,90	0,001
Rollenbezogene Funktion	14,13	10,84	-8,94; 37,20	0,212
Emotionale Funktion	27,09	7,15	12,16; 42,02	0,001
Kognitive Funktion	17,41	6,76	3,32; 31,51	0,018
Soziale Funktion	18,60	9,67	-1,55; 38,75	0,068

III. Vergleich: PIF-Cluster stabil (N = 136) vs. PIF-Cluster neu (N = 22)

Vergleich t0 mit t1:

	Mittelwert- differenz	Standardfehler der Differenz	95% KI	P-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	16,93	5,54	5,48; 28,38	0,006
Physische Funktion	8,56	6,08	-3,96; 21,08	0,171
Rollenbezogene Funktion	40,59	8,96	22,00; 59,17	0,000
Emotionale Funktion	8,53	6,98	-5,82; 22,89	0,233
Kognitive Funktion	12,13	5,08	1,83; 22,43	0,022
Soziale Funktion	22,73	7,63	7,09; 38,36	0,006

Tabelle 9 - Vergleich der Mittelwerte (T-Test für unabhängige Stichproben):
Gesundheitsbezogene Lebensqualität & Funktionalität
(EORTC-QLQ-C30 Punkte-Range: 0 - 100)

I. Vergleich: PIF-Cluster stabil (N = 136) vs. PIF-Cluster aufgelöst (N = 18)

Vergleich t0 mit t1:

	Mittelwert- differenz	Standardfehler der Differenz	95% KI	P-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	12,90	4,30	3,99; 21,81	0,007
Physische Funktion	18,61	4,96	8,32; 28,90	0,001
Rollenbezogene Funktion	14,13	10,84	-8,94; 37,20	0,212
Emotionale Funktion	27,09	7,15	12,16; 42,02	0,001
Kognitive Funktion	17,41	6,76	3,32; 31,51	0,018
Soziale Funktion	18,60	9,67	-1,55; 38,75	0,068

II. Vergleich: Schmerz stabil oder verstärkt (N = 94) vs. Schmerz vermindert (N = 103)

Vergleich t0 mit t1:

	Mittelwert- differenz	Standardfehler der Differenz	95% KI	P-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	14,14	2,75	8,70; 19,57	0,000
Physische Funktion	15,76	3,01	9,82; 21,70	0,000
Rollenbezogene Funktion	25,28	4,61	16,19; 34,36	0,000
Emotionale Funktion	17,21	4,13	9,05; 25,37	0,000
Kognitive Funktion	19,86	3,80	12,37; 27,35	0,000
Soziale Funktion	19,75	4,85	10,19; 29,32	0,000

**III. Vergleich: PIF-Cluster stabil & Schmerz stabil oder verstärkt (N = 71)
vs. PIF-Cluster stabil & Schmerz vermindert (N = 65)**

Vergleich t0 mit t1:

	Mittelwert- differenz	Standardfehler der Differenz	95% KI	P-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	9,33	2,99	3,41; 15,24	0,002
Physische Funktion	12,61	3,41	5,86; 19,35	0,000
Rollenbezogene Funktion	16,26	4,36	7,62; 24,90	0,000
Emotionale Funktion	9,30	4,60	0,18; 18,42	0,046
Kognitive Funktion	21,21	4,70	11,90; 30,51	0,000
Soziale Funktion	14,01	5,49	3,14; 24,87	0,012

9 Thesen

1. Tumorpatienten leiden unter einer Vielzahl von Symptomen gleichzeitig. Diese Symptome treten regelmäßig zusammen in Gruppen oder Clustern auf. Die Symptome Schmerz, Fatigue und Schlafstörung treten häufig im Rahmen einer Tumorerkrankung auf und bilden zusammen das „Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster“ (PIF-Symptomcluster).
2. Auch in der untersuchten Studienpopulation, d. h. bei Tumorpatienten mit initialem Tumorschmerz, kann das PIF-Symptomcluster häufig nachgewiesen werden. In einer longitudinalen Betrachtungsweise zeigt sich, dass dieses Symptomcluster im zeitlichen Verlauf stabil bestehen bleibt.
3. Tumorsymptomcluster im Allgemeinen und das PIF-Symptomcluster im Speziellen haben enormen Einfluss auf patientenbezogene Ergebnisse von onkologischen Patienten, z. B. auf die Lebensqualität und Funktionalität.
4. Veränderungen des PIF-Symptomclusters zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (stabiles Bestehen, Neuauftreten oder Auflösen) wirkt sich unmittelbar auf die patientenbezogenen Ergebnisse aus.
5. Das Auflösen des Symptomclusters führt zum signifikanten Anstieg der Lebensqualität und teilweise signifikanten Anstieg der verschiedenen Teilbereiche der Funktionalität.
6. Das Neuauftreten des Symptomclusters führt zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität und teilweise signifikanten Verschlechterung der verschiedenen Teilbereiche der Funktionalität.
7. Aus einer Intensitätsreduktion von einem Einzelsymptom (reiner Schmerzreduktion) resultiert ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und der Funktionalität. Im Vergleich führt allerdings das Auflösen eines PIF-Symptomclusters zu einer stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der physischen- und der emotionalen Funktion.
8. Zukünftige Studien sind notwendig, welche die theoretischen Grundlagen der Symptomcluster, einschließlich ihrer (patho-)physiologischen Mechanismen, weiter erforschen. Die Definition von Symptomclustern und das methodische Vorgehen bei Clusteranalysen muss vereinheitlicht und validiert werden.
9. Es müssen wirksame Symptom-übergreifende Behandlungsstrategien (Symptomcluster-Interventionen) entwickelt und evaluiert werden, welche direkt auf die Behandlung von Symptomclustern abzielen.

10 Tabellarischer Lebenslauf**Persönliche Daten:**

Name: Matthias Martin Gunga
Geburtsdatum: 05.01.1986
Geburtsort: Lippstadt
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Konfession: Evangelisch
Familienstand: Ledig, keine Kinder

Schulbildung:

1992 - 1996 Grundschule Benninghausen
1996 - 2005 Gymnasium Schloss Overhagen
11.06.2005 Abitur (allg. Hochschulreife)

Grundwehrdienst:

01.07.2005 - 31.03.2006 Schwarzenborn, Neustadt (Hessen)

Studium:

01.04.2006 - 19.01.2007 Studium der Diplom-Geographie an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
- *kein Abschluss*
21.01.2007 - 13.11.2013 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- 1. Staatsexamen im September 2009
- 2. Staatsexamen im November 2013
04.12.2013 Approbation als Arzt

Wissenschaftlicher**Werdegang:**

Seit 14.04.2011 Doktorand am Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaften der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Beruflicher Werdegang:

Seit 01.11.2014 Arzt in Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin am Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Klinik für Innere Medizin I

Halle an der Saale im Februar 2015

Matthias Martin Gunga

11 Selbstständigkeitserklärung

Ich, Matthias Martin Gunga, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Das Schmerz-, Fatigue- und Schlafstörung-Symptomcluster und dessen Einfluss auf Funktionalität und Lebensqualität von Tumorpatienten – eine Post-hoc-Analyse“ unter der Leitung von Frau Prof. Dr. phil. habil. Margarete Landenberger selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertationsschrift aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit keine entgeltliche Hilfe in Anspruch genommen habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken, Daten und Konzepte sind unter Angabe der Autoren gekennzeichnet.

Halle an der Saale im Februar 2015

Matthias Martin Gunga

12 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Weiterhin versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift in keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht habe.

Ich stelle den Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens erstmalig an die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Einen früheren Promotionsversuch meinerseits gab es nicht. An keiner anderen Fakultät oder Universität ist ein Promotionsverfahren anhängig.

Halle an der Saale im Februar 2015

Matthias Martin Gunga

13 Danksagung

Diese Dissertationsschrift hätte nicht ohne die Unterstützung von zahlreichen Personen entstehen können. Mein besonderer Dank gilt meiner akademischen Betreuerin, Frau Prof. Dr. phil. habil. Margarete Landenberger, die mir durch die Überlassung des Themas und durch die Bereitstellung des Untersuchungskorpus diese Dissertation überhaupt ermöglicht hat. Ganz besonders danke ich Herrn Dr. rer. medic. Patrick Jahn für die langjährige Zusammenarbeit, seine Hilfestellung, seinen Rat und seinen Zuspruch.

Unterstützung geschieht auf vielfältige Weise. Deswegen möchte ich ebenso meiner Partnerin, meiner Familie und meinen Freunden herzlich danken für ihre Hilfe, ihr Verständnis und ihre Geduld in den vergangenen Jahren. Für die finanzielle Unterstützung meines Studiums danke ich meinen Eltern.

Die Bereitschaft von Tumorpatienten, trotz der Schwere ihrer Erkrankung Auskünfte zu geben und Neues auszuprobieren, führte zu der Datengrundlage, auf der diese Dissertation beruht. Daher möchte ich die Arbeit diesen Patienten widmen.
