

# **Modafinil zur Behandlung der Tumorfatigue**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Sonja Helena Vater**

aus Krefeld

2011

Angefertigt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1.Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Joachim Nadstawek

2.Gutachter: PD Dr. med. Jens Standop

Tag der Mündlichen Prüfung: 10.10.2011

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative  
Intensivmedizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. A. Hoeft

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	6
<b>2. Einleitung</b> .....	8
<b>2.1 Einführung in die Thematik</b> .....	8
2.1.1 Tumorepidemiologie .....	8
2.1.2 Das Phänomen „Tumorfatigue“ .....	9
2.1.3 Ursachen und Pathophysiologie der Tumorfatigue .....	11
2.1.4 Aktuelle Therapieformen der Tumorfatigue .....	14
2.2.1 Pharmakologie .....	17
2.2.2 Wirkmechanismen .....	19
2.2.3 Hinweise zur Medikation mit Modafinil .....	21
<b>2.3 Modafinil als neue Therapieoption der Fatigue bei Tumorpatienten?</b> .....	23
<b>3. Methodik</b> .....	25
<b>3.1 Studiendesign</b> .....	25
3.1.1 Datenerhebung und Zielparameter .....	25
3.1.2 Datenschutz .....	25
<b>3.2 Patientenkollektiv</b> .....	26
3.2.1 Modafinil und einstellender Arzt .....	28
<b>3.3 Tests</b> .....	28
3.3.1 Erfassung der Fatigue .....	29
3.3.2 Erfassung der Vigilanz mittels d2-Aufmerksamkeits- und Belastungstest .....	30
3.3.3 Erfassung der Depression .....	31
3.3.4 Einschätzung des Allgemeinzustands .....	32
<b>3.4 Dokumentation und Statistik</b> .....	33
<b>4. Ergebnisse</b> .....	35
<b>4.1 Demographische und allgemeine medizinische Daten</b> .....	35
4.1.1 Altersverteilung .....	35
4.1.2 Geschlechterverteilung .....	36

4.1.3 Tumorarten mit Verteilung und Gruppierung.....	36
4.1.4 Opioide und durchschnittliche Opioiddosis .....	37
4.1.5 Chemotherapie und Radiatio .....	37
<b>4.2 Nebenwirkungen und Modafinildosis .....</b>	<b>38</b>
4.2.1 Nebenwirkungen und Gefährdung der Vitalfunktionen.....	38
4.2.2 Modafinildosis.....	39
<b>4.3 Effektivität .....</b>	<b>39</b>
4.3.1 Zufriedenheit mit der Therapie nach Visueller Analog Skala (VAS) .....	39
<b>4.4 Fatigue-Scoresysteme .....</b>	<b>41</b>
4.4.1 Fatigue Severity Scale (FSS) .....	41
4.4.2 Epworth Sleeping Scale (ESS) .....	42
4.4.3 Müdigkeit nach Visueller Analog Skala (VAS).....	43
<b>4.5 Vigilanz nach d2-Test .....</b>	<b>44</b>
4.5.1 Gesamtzahl (GZ) .....	44
4.5.2 Auslassungsfehler (F1).....	45
4.5.3 Verwechslungsfehler (F2).....	46
4.5.4 Konzentrationsleistungswert KL (KL= GZ - F2).....	46
4.5.5 Gesamtleistungswert (GZ – F).....	47
4.5.6 Zeilenabbruch.....	48
<b>4.6 Depression nach Hamilton Depression Scale (HAMD).....</b>	<b>49</b>
<b>4.7 Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) .....</b>	<b>50</b>
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>52</b>
<b>5.1 Modafinil als medikamentöse Therapieoption von Tumorfatigue? .....</b>	<b>52</b>
<b>5.2 Studiendesign und Schwierigkeiten bei der Rekrutierung der Patienten .....</b>	<b>53</b>
<b>5.3 Studienkollektiv .....</b>	<b>55</b>
<b>5.4 Tests und Ergebnisse.....</b>	<b>61</b>
5.4.1 Fatigue .....	62
5.4.2 Vigilanz.....	64
5.4.3 Depression .....	65
5.4.4 Allgemeinzustand .....	68
<b>5.5 Modafinil .....</b>	<b>69</b>

5.5.1 Modafinil im Vergleich mit Amphetaminen .....	69
5.5.2 Modafinil und Abhängigkeit.....	69
5.5.3 Modafinil im Vergleich mit Methylphenidat .....	71
<b>5.5 Ausblick.....</b>	<b>72</b>
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>74</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>76</b>
<b>7.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>76</b>
<b>7.2 Verwendete Tests .....</b>	<b>77</b>
7.2.1 Visuelle Analogskala .....	77
7.2.2 Fatigue Severity Scale.....	77
7.2.3 Epworth Sleeping Scale.....	78
7.2.4 Hamilton Depression Scale .....	79
7.2.5. Einwilligungserklärung.....	83
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>85</b>
<b>9. Danksagung .....</b>	<b>97</b>

## 1. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropin
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom-Hyperaktivitätsstörung
ANOVA	Analysis of Variance
ARAS	aufsteigendes retikuläres aktivierendes System
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft
ATP	Adenosintriphosphat
BtM	Betäubungsmittel
BtMVV	Betäubungsmittelverschreibungsverordnung
CFS	Chronisches Fatigue Syndrom
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CUP-Syndrom	Cancer of Unknown Primary Origin
CYP	Cytochrom P 450
EPAC	Eastern Association for Palliative Care
ECOG	Eastern Cooperation Oncology Group
ESS	Epworth Sleeping Scale
F1	Auslassungsfehler
F2	Verwechslungsfehler
FDA	Food and Drug Administration
FSS	Fatigue Severity Scale
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GZ	Gesamtzahl
GZ-F	Gesamtleistungswert
HAMD	Hamilton Depression Scale
5-HT	5-Hydroxytryptamin (= Serotonin)
IEG	Immediate Early Gene
IFN- $\alpha$	Interferon $\alpha$
IL $\beta$	Interleukin $\beta$

ICD	International Classification of Disease
IL-2	Interleukin 2
IL-6	Interleukin 6
KL	Konzentrationsleistung
LSD	Lysersäurediethylamid
MDMA	3, 4-Methylendioxy-N-methylamphetamin
Ncl.	Nucleus
OSAS	obstruktives Schlafapnoesyndrom
RKI	Robert-Koch-Institut
SSRI	Serotonin-Reuptake-Inhibitor
TNF	Tumornekrosefaktor
VAS	Visuelle Analog Skala
VLPO	ventrolateraler präoptischer Nucleus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 2. Einleitung

### 2.1 Einführung in die Thematik

#### 2.1.1 Tumorepidemiologie

Krebs ist eine Diagnose, mit der in Deutschland jedes Jahr über 400.000 Menschen konfrontiert werden und die die zweithäufigste Todesursache der westlichen Länder nach den Herz-Kreislaufkrankungen darstellt.

Nach einer aktuellen Schätzung des Robert-Koch-Instituts und der „Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)“ kam es insbesondere bei Männern zu großen Veränderungen bezüglich Krebsneuerkrankungen. Bei Männern traten im Jahr 2004 etwa 12.000 Krebskrankheiten mehr auf als die alte Schätzung für das Jahr 2002 ergeben hatte.

Die höhere Zahl dieser aktuell geschätzten Krebserkrankungen liegt zum einen in der veränderten Altersstruktur. Zum überwiegenden Teil ist sie jedoch Folge der Zunahme beim Prostatakrebs, die vor allem auf vermehrte Voruntersuchungen (Bestimmung des PSA-Wertes im Blutserum zur Früherkennung) zurückzuführen sein dürfte. Der Zuwachs beim Prostatakarzinom ist jedoch auch der höheren Zahl vollzählig erfassender bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland und einer damit verbreiterten Datenbasis der Schätzung des Robert-Koch-Instituts (RKI) zuzuschreiben (Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V., 2008).

Die Diagnose Krebs bedeutet ein einschneidendes Ereignis im Erleben der Erkrankten. Psychisch wie physisch stehen ihnen große Belastungen bevor. Daran ändert auch nichts, dass bestimmte maligne Erkrankungen durch verbesserte Früherkennung und durch die Einführung spezieller Chemotherapien, neuer Operationstechniken, Hormon- und Bestrahlungstherapien auch in fortgeschrittenen Stadien geheilt werden können und so die durchschnittliche Lebenserwartung oftmals gesteigert werden kann.

Wichtig für die erkrankten Patienten mit schwerem, oft komplikationsreichem Krankheitsverlauf und enormer Belastung durch verschiedene Therapieformen (Bahnsen, 1975) ist vor allem die Erhaltung ihrer Lebensqualität auf einem möglichst hohen Niveau; sowohl im Stadium der Remission mit weiterhin noch persistierenden Symptomen bei kurativem Therapieziel als auch in einem nicht mehr heilbaren Stadium ihrer



Tumorerkrankung. Bei letztgenannten Patienten wird im Rahmen der Palliativmedizin versucht, die Krankheitsbeschwerden so weit wie möglich zu mildern, wobei neben der medikamentösen Versorgung vor allem der psychologischen, sozialen und seelsorgerischen Betreuung höchste Priorität zukommt (WHO Definition der Palliativmedizin 2002).

Da jedoch Patienten bestimmter Tumorentitäten auch nach abgeschlossener Therapie bei kurativem Therapiekonzept unter Symptomen leiden, die ihre Lebensqualität beeinträchtigen, ist bei ihnen ebenfalls eine optimale Symptomkontrolle unerlässlich.

### **2.1.2 Das Phänomen „Tumorfatigue“**

Laut David Cella, der das Symptom im Jahr 1995 als erster benannte, bedeutet Tumorfatigue eine „außerordentliche Müdigkeit, mangelnde Energiereserven oder ein massiv erhöhtes Ruhebedürfnis, das absolut unverhältnismäßig zur vorangegangenen Aktivitätsänderung ist“. Einige Jahre später ergänzte er seine Definition: „Fatigue ist ein selbstregistrierter Zustand erheblicher und anhaltender Schwäche und eingeschränkter Fähigkeit zu körperlicher und geistiger Arbeit, der durch Ruhe nicht gebessert wird und multifaktoriell bedingt ist“ (Cella et al., 1998).

Nach aktueller Lehrmeinung ist Fatigue mehrdimensionell und umfasst physische (verminderte Aktivität, nachlassende körperliche Leistungsfähigkeit, Schwäche, Kraftlosigkeit, körperliches Müdigkeitsempfinden), affektiv-emotionale (Hilflosigkeit, erhöhte Reizbarkeit, Unausgeglichenheit, verminderte Motivation), psychische (Angst, Stress, Depressionen) und mental-kognitive (Konzentrationsstörungen) Ebenen (Glaus, 2008).

Des Weiteren kann zwischen akutem und chronischem Fatigue-Syndrom unterschieden werden, wobei das akute eine direkte Therapiefolge darstellt und in der Regel, das heißt in 60-80 % der Fälle, nach durchschnittlich drei Monaten überwunden werden kann.

Zur Diagnose der chronischen Form hat das US Center for Disease Control folgende Kriterien aufgestellt:

1. Schwere Abgeschlagenheit, verbunden mit Reduzierung der üblichen Aktivität um 50 % für die Dauer von mindestens sechs Monaten.

2. Ausschluss aller anderen Erkrankungen, die ursächlich sein können, wie relevante psychiatrische Erkrankungen, aber auch Stoffwechselstörung, Anämie, Vitamin- und Mineralmangelzustände, chronische Intoxikationen, Tumorerkrankungen und andere.

Die chronische Form kann noch Monate bis Jahre nach der Therapie persistieren (Loge et al., 1999; Ruffer et al., 2003). Untersuchungen zeigten, dass das Fatigue-Syndrom das häufigste und gravierendste Problem der Tumorpatienten nach abgeschlossener Behandlung ist (Arndt et al., 2005; Braun et al., 2008; Jacobsen et al., 2007; Portenoy und Itri, 1999; Smets et al., 1993; Vogelzang et al., 1997).

Die Häufigkeit der Tumorfatigue insgesamt variiert je nach Studie und Datenlage. In einer Umfrage der Zeitschrift „Annals of Oncology“ mit über 1000 Tumorpatienten klagten mehr als die Hälfte (58 %) über Fatigue. Daneben stellten 22 % der Befragten Schmerzen in den Vordergrund, 18 % gaben Übelkeit und Erbrechen an (Stone et al., 2000). Andere Schätzungen über die Inzidenz von Tumorfatigue liegen mit Angaben von 15 und 90 % aller Patienten weit auseinander (Curt et al., 2000; Liavaag et al., 2007; Morrow et al., 2002; Teunissen et al., 2007), weswegen veröffentlichte Studien sich meist auf allgemeine Angaben beschränken. Mehr als 75 % dieser Erkrankten litten an einer Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium oder an Knochenmetastasen (Stasi et al., 2003; Stone et al., 1999).

Tumorfatigue scheint nicht nur hinsichtlich der Häufigkeit ihres Auftretens andere Symptome zu übertreffen. Es gehört mit dem Einhergehen von Energieverlust und eingeschränkter Leistungsfähigkeit auch zu den schwerwiegendsten Begleiterscheinungen einer Tumorerkrankung (Cella et al., 2001; Curt, 2000 a).

Als weitere tumorbegleitende zentralnervöse Symptome sind psychische Veränderungen, Angst oder (schwergradige) reaktive Depressionen, delirante Symptome (Derogatis et al., 1983), Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Alpträume, Parästhesien und Bewegungsstörungen wie Myoklonien zu nennen.

Müdigkeit und Erschöpfung können aber auch Ausdruck anderer körperlicher Krankheiten oder einer Depression sein. Von daher fällt es im klinischen Alltag nicht immer leicht, zwischen Depression und Fatigue zu differenzieren, zumal bei etwa 20 % aller Tumorpatienten eine Überschneidung von Symptomen besteht. Es ist daher notwendig, zunächst zu klären, ob eine andere behandelbare Erkrankung vorliegt, oder ob

durch Änderung der Arzneimitteltherapie Müdigkeit und Erschöpfung gebessert werden können.

Fatigue stellt regelmäßig eine gravierende Beeinträchtigung der Lebensqualität dar. Nach allgemeiner wissenschaftlicher Auffassung ist Lebensqualität ein multidimensionales Konstrukt, das nicht direkt erfasst, sondern nur in seinen Teilbereichen abgebildet werden kann und dabei möglichst viele Aspekte des menschlichen Befindens berücksichtigen soll. Über die Frage, welche Bereiche im Detail zur Lebensqualität zählen, gibt es unterschiedliche Auffassungen. Unabhängig von individuellen und kulturellen Unterschieden sowie der subjektiven Bedeutung, die der einzelne dem Begriff Lebensqualität verleiht, scheint insbesondere das Gefühl körperlichen Wohlbefindens und psychischer Stabilität wichtig zu sein, ebenso wie die soziale Integration und die Erhaltung der Eigenständigkeit in den Aktivitäten des alltäglichen Lebens in einem möglichst sicheren Rahmen (Bullinger, 1997).

Nach einer grundlegenden WHO-Definition aus dem Jahr 1949 umfasst Lebensqualität in Anlehnung an "Gesundheit" das körperliche, psychische und soziale Befinden eines Individuums.

Stone demonstrierte im Jahr 2000 in einer Verlaufsuntersuchung die Bedeutung der Fatigue für die Lebensqualität der Patienten. Darin wurde Fatigue von den Tumorpatienten an erster Stelle genannt, gefolgt von Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Curt, 2000 b).

### **2.1.3 Ursachen und Pathophysiologie der Tumorfatigue**

Spezifische für die Entstehung der Fatigue verantwortliche Ursachen sind bislang nur unzureichend erforscht. Dieser Umstand kann durch die variable Ausprägung der Fatigue einerseits sowie durch den Widerspruch objektiv messbarer Parameter und subjektiven Symptomen andererseits begründet werden. Offenkundig ist jedenfalls die multifaktorielle Genese der Fatigue, wobei grundsätzlich tumor- und therapiebedingte Ursachen unterschieden werden können.

Dementsprechend gelten als mögliche auslösende Faktoren für die akute oder chronische Fatigue direkte Effekte des Tumors selbst (Portenoy und Itri, 1999) wie die Entwicklung von Paraneoplasien oder metabolischen Störungen, die Ausbildung einer Anämie, Malnutrition mit der potentiellen Folge einer (Tumor-)Kachexie, einer (körperlichen) Dekonditionierung beziehungsweise Immobilisation mit konsekutiver

Muskelatrophie oder aber einer höheren Infektanfälligkeit infolge einer reduzierten Funktion des Immunsystems. Hinzu kommen psychosoziale Faktoren wie Angst, Depression, Stress sowie Schlafstörungen mit Unterbrechung circadianer Rhythmen (Ancoli-Israel et al., 2001; Miaskowski und Lee, 1999; Roscoe et al., 2002; Savard et al., 2004). Viele der genannten Faktoren wie beispielsweise die Blutbildveränderungen können auch aus der onkologischen Therapie resultieren oder mit anderen Ursachen der Fatigue interagieren (Stasi et al., 2003). Als therapiespezifische Ursachen wären unter anderem Nebenwirkungen bestimmter Chemotherapeutika, zum Beispiel die Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie oder die durch Bleomycin bedingte pulmonale Dysfunktion bei Hodgkin-Lymphom-Überlebenden anzuführen (Knobel et al., 2001). In unterschiedlicher Ausprägung besteht das Fatigue-Syndrom bei ungefähr 70 % der Patienten bereits vor einer Strahlentherapie und nimmt mit Therapiedauer und Nebenwirkungen zu (Hickok et al., 2005; Jereczek-Fossa et al., 2007). Ebenso bewirken supportive medikamentöse Therapien zur Symptomkontrolle mit beispielsweise Opioiden zwar häufig eine ausreichende Schmerzreduktion, sie können jedoch gleichzeitig zu der für Morphin typischen Nebenwirkung der Sedierung, der sogenannten Opiod-induzierten Fatigue, führen.

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Tumorfatigue sind noch weitgehend ungeklärt, da bislang nur wenige Studien verfügbar sind.

Diskutiert werden neben der Bedeutung der Zytokine die Rolle einer Neurotransmitterdysregulation (5-Hydroxytryptamin = Serotonin), die Aktivierung vagaler Afferenzen, Veränderungen im Muskel- und ATP-Metabolismus, eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und die Störung circadianer Rhythmen.

Sämtliche Hypothesen basieren auf Ergebnissen vergleichbarer Studien mit Erkrankungen, die durch das Auftreten von Fatigue charakterisiert werden (Ryan et al., 2007).

Für die Bedeutung von 5-HT-Rezeptoren bei der Genese von Tumorfatigue existieren zunehmend mehr wissenschaftliche Nachweise.

Serotonin (5-HT) besitzt im Gehirn zahlreiche Funktionen wie die Kontrolle über Appetit, Schlaf, Lernen, Temperaturregulation, Muskelkontraktion und kardiovaskuläre Funktionen.

Durch einen durch die Tumorerkrankung oder deren Therapie verursachten Serotoninstieg und Hochregulation von sowie Veränderungen in 5-HT-Rezeptoren oder deren Funktion im Gehirn könnte der somatomotorische Antrieb reduziert, die Hypothalamus-Hypophysen-Achse verändert und damit die (körperliche) Müdigkeit erhöht werden, so dass letztlich die Leistung physischer Arbeit erschwert wird (Andrews, 2004).

Die Hypothese der Aktivierung vagaler Afferenzen besagt, dass durch die Tumorerkrankung oder die Tumorthherapie eine periphere Freisetzung von neuroaktiven Substanzen verursacht wird, die vagale afferente Nervenbahnen aktivieren. Auf diesem Weg kann es zu einer Suppression somatischer Muskelaktivität und zur Induktion eines sogenannten „Krankheitsverhaltens“ kommen, das sich mit Symptomen wie Fatigue, vermehrtem Schlafbedürfnis, Konzentrationsstörungen, Fieber und Appetitmangel bemerkbar macht (Ryan et al., 2007).

Bei Patienten mit Tumorfatigue können unter Therapie mit Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) oder Interleukin-2 (IL-2)-Gabe wie beim Malignen Melanom oder Nierenzellkarzinom vor allem Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ursächlich sein, wodurch die Corticotropin-Releasing-Hormon-(CRH), die Adrenocortikotropin-(ACTH) und letztlich die Cortisolsekretion beeinträchtigt werden (Kirkwood et al., 2002; Malik et al., 2001; Sundin und Wolin, 1998). Diese hormonelle Sekretionsstörung könnte ebenso durch die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen vermittelt sein (Jager et al., 2008). Niedrige Serumkonzentrationen von zirkulierendem Kortisol wurden bei Patienten mit chronischem Fatigue Syndrom beobachtet (Cleare, 2003).

An weiteren hormonellen Mechanismen, die Fatigue auslösen können, ist insbesondere die medikamentös-induzierte Hypothyreose zu nennen, deren Inzidenz nachgewiesenermaßen mit prolongiertem Therapieverlauf ansteigt (Atkins et al., 1988; Englebienne et al., 2003; Jones et al., 1998).

Eine Störung im Muskelstoffwechsel mit einem Defekt der ATP-Regeneration im Skelettmuskel oder direkten Abbau der Muskelmasse durch Gabe von Cortison oder bestimmten Chemotherapeutika (z.B. Cyclophosphamid) ist ebenso vorstellbar (Andrews, 2004).

Im Rahmen eines veränderten Immunstatus können rezidivierende Infektionen, Tumorerkrankungen und deren Behandlung mit der Produktion proinflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-6 verbunden sein (Bower et al., 2002; Bower et al.,

2003; Greenberg et al., 1993). Eine bislang veröffentlichte klinische Studie von Puztai et al. aus dem Jahr 2004 untersuchte mögliche Korrelationen zwischen Serumkonzentrationen der Zytokine und Fatigue bei Tumorpatienten, konnte aber bei keinem der erwähnten Zytokine einen Bezug zur Fatigue herstellen (Puztai et al., 2004).

Studien mit Patienten, die unter chronischem Fatigue Syndrom (CFS) litten, zeigten bei diesen wiederum erhöhte TNF- $\alpha$ - und IL-6-Spiegel und unterstützen somit die Rolle der Zytokine in der Entstehung der Fatigue (Borish et al., 1998).

Einen weiteren Hinweis liefert die Therapie mit monoklonalen Antikörpern zur Blockade proinflammatorischer Zytokine, unter der sich eine Verbesserung der mit Morbus Castleman (eine möglicherweise Virus-assoziierte Erkrankung mit Hypertrophie der Lymphknoten sowie angiofollikulärer Lymph-Hyperplasie) und Rheumatoider Arthritis assoziierter Fatigue zeigte (Nishimoto et al., 2005; Omdal und Gunnarsson, 2005).

#### **2.1.4 Aktuelle Therapieformen der Tumorfatigue**

Potentiell reversible Ursachen der Tumorfatigue sollten identifiziert und therapiert werden. Eine bestehende Anämie sollte beispielsweise durch Transfusionen oder den Einsatz von die Erythropoese stimulierenden Substanzen (Erythropoetin) ausgeglichen werden (Badzek et al., 2008; Minton et al., 2008).

Bei entsprechendem Mangel sollte ein Auffüllen der Eisenspeicher oder die Substitution mit einem Vitamin B12-Präparat oder Folsäure erfolgen. Eventuelle Elektrolytstörungen sollten ausgeglichen und Infektionen adäquat therapiert werden. Bei endokrinen Störungen wie Nebennierenrindeninsuffizienz oder Hypothyreose sollten die betreffenden fehlenden Hormone substituiert werden. Medikamentöse Nebenwirkungen von Sedativa, Analgetika, Antiepileptika, Antiemetika oder Antihypertensiva sollten als Ursache oder zumindest als additiver Effekt der Fatigue mit in Betracht gezogen und falls möglich durch andere, nebenwirkungsärmere und verträglichere Präparate ersetzt werden.

Sind behandelbare Ursachen der Fatigue ausgeschlossen, sollte ein multimodaler Therapieplan aufgestellt werden und nach individuellem Schwerpunkt eine konsequente ambulante oder stationäre Behandlung eingeleitet werden.

### **a) Nicht-pharmakologisches Management**

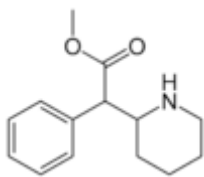
Grundsätzlich wichtig für Tumorpatienten mit Fatigue ist die Erhaltung und der Schutz vorhandener Energiereserven sowie ein umsichtiges ökonomisches Management der Aktivitäten des täglichen Lebens (Barsevick et al., 2002). Dazu gehört sowohl eine bewusste Kalorien- und proteinreiche Ernährung als auch die Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus mit schlafhygienischen Maßnahmen, wie zum Beispiel der Vermeidung von koffeinhaltigen Getränken, dem Erholungsschlaf und anregenden/aufputschenden Aktivitäten am späten Nachmittag oder Abend (Berger et al., 2002). Sport und Bewegung unter medizinischer Kontrolle sind entgegen landläufigem Urteil trotz Erschöpfung und reduzierter Leistungsfähigkeit bei einer Krebserkrankung äußerst sinnvoll, um negativen Effekten wie einer Reduzierung der Muskelmasse, der Leistungsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems und einer insgesamt verminderten Kondition (Lucia et al., 2003) vorzubeugen beziehungsweise entgegenwirken zu können. In mehreren Studien ist der Nutzen eines leichten, der individuellen Krankheitssituation angemessenen Ausdauertrainings sogar während einer Behandlung nachgewiesen worden (Thorsen et al., 2005; Windsor et al., 2004). Die Art der körperlichen Aktivität scheint keine große Rolle zu spielen: Einige Studien bewerteten die Effektivität von Walking (Dimeo et al., 2003) oder von Radfahren (Dimeo et al., 1999). Wieder andere überließen dem Patienten freie Wahl in der Ausübung seiner bevorzugten Sportart (Schwartz et al., 2001). Psychosoziale Maßnahmen zur Bewältigung der Fatigue wie Stressmanagement und Relaxationstraining (Carlson et al., 2004; Decker et al., 1992; Luebbert et al., 2001) oder kognitive Verhaltenstherapie (Gielissen et al., 2006; Given et al., 2004) können förderlich sein. Insgesamt jedoch bleibt die Wirksamkeit der psychosozialen Intervention zur Bewältigung der Fatigue unklar (Clark et al., 2003).

### **b) Pharmakologisches Management**

Zu den medikamentösen Therapieansätzen zählen Antidepressiva, Steroide, Donepezil, ein selektiver Acetylcholinesteraseinhibitor, Ginseng (Mayo Clin Womens Healthsource, 2007), L-Carnitin bei Carnitinmangel (Cruciani et al., 2006), Etanercept (TNF- $\alpha$ -Blockade unter Therapie mit Docetaxel), Megesterolacetat und Omega-3-Fettsäuren (bei Mangelernährung).

Etabliert ist mittlerweile die medikamentöse Therapie der Tumorfatigue mit Methylphenidat, weswegen auf diese Substanz im Folgenden näher eingegangen wird.

Methylphenidat ist ein Stimulans des zentralen Nervensystems mit kurzer Halbwertszeit und schnellem Wirkungseinsatz, das strukturmäßig mit den Amphetaminen verwandt ist. Seine chemische Formel lautet Methyl-[(2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat].



**Abbildung 1: Strukturformel von Methylphenidat**

Die Wirkung von Methylphenidat als zentrales Stimulans besteht in erster Linie in der Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin (Norepinephrin) in das präsynaptische Neuron, wodurch deren Konzentration im synaptischen Spalt ansteigt (Krause et al., 2000). Letztlich bewirkt Methylphenidat somit eine Erhöhung des Sympathikotonus, wobei Katecholamine nur in geringerem Maße freigesetzt werden (Gainetdinov et al., 1999).

Eingesetzt wird Methylphenidat vor allem zur Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms und der Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab sechs Jahren sowie bei Patienten mit Narkolepsie. In beiden Fällen sollte die Tageshöchstdosis von 60 mg nicht überschritten werden.

Die Wirkung von Methylphenidat-Hydrochlorid Tabletten tritt innerhalb von fünfzehn bis dreißig Minuten ein und hat eine Halbwertszeit von drei bis vier Stunden, in einzelnen Fällen auch länger. Nach Ende der Wirkungsdauer können sich die Symptome von ADHS im Sinne eines Rebound-Effekts verstärkt zeigen. Zudem ist Methylphenidat BtM-pflichtig, da zum einen bei langfristiger Anwendung eine psychische Abhängigkeitsgefahr besteht. Zum anderen kann das Medikament insbesondere bei intravenöser Applikation stark antriebssteigernd wirken und zu überschwänglicher Euphorie führen. Der Missbrauch zwecks Leistungssteigerung, zur Gewichtsreduktion und zur Unterdrückung der natürlichen Schlafneigung ist wie bei anderen Stimulanzien hinlänglich bekannt.



Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen vor allem kardiale Symptome wie Blutdruckanstieg, Tachykardie und Arrhythmien. Sehr häufig sind Nervosität und Schlaflosigkeit, häufig treten auch Inappetenz und gastrointestinale Nebenwirkungen auf.

Des Weiteren kann Methylphenidat bei Kindern im Falle einer Langzeitanwendung zu einer Wachstumsverzögerung und einer reduzierten Gewichtszunahme führen.

## **Modafinil**

Modafinil steht seit dem Jahr 2002 als alternatives Psychostimulans zu Methylphenidat zur Verfügung. Entwickelt wurde die Substanz zur Steigerung der Wachheit und fand dementsprechend Anwendung bei Erkrankungen mit exzessiver, krankhafter Tagesmüdigkeit wie der Narkolepsie oder dem obstruktiven Schlafapnoe-syndrom.

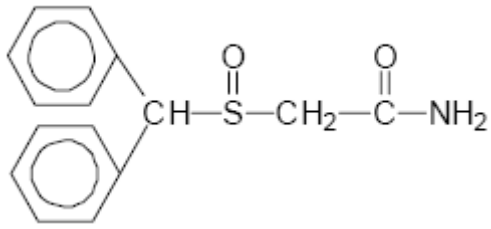
### **2.2.1 Pharmakologie**

Modafinil ist ein weißes, kristallines Pulver. Die Substanz ist in Wasser praktisch unlöslich, wenig löslich in Methanol und schwer löslich in Ethanol.

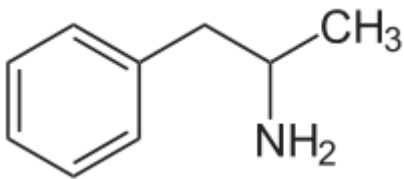
Die biochemische Formel von Modafinil lautet 2-[(Diphenylmethyl)sulfinyl]acetamid.

Modafinil ist der wirksame Metabolit von Adrafinil, einem Prodrug, das sich von Modafinil nur durch die stoffwechselbedingt verzögert einsetzende Wirkung unterscheidet.

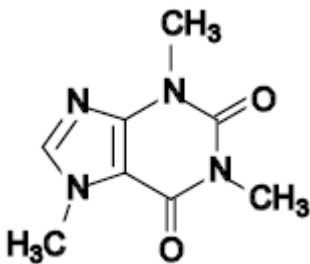
Modafinil ist eine die Vigilanz steigernde Substanz zur Reduktion exzessiver Tages-schläfrigkeit und zur Förderung des Wachheitsgrades. Es ist jedoch kein Derivat der Amphetamine [z.B. Ephedrin, 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (MDMA)], Alkaloide (z.B. Colchicin, Capsaicin, Theophyllin, Coffein) oder Serotonin-verwandten Halluzinogene [z.B. LSD (Lysergsäurediethylamid), Psilocybin, Psilocin Bufotenin, Ololiuqui, Harmin (Peganum harmala) und Dimethyltryptamin]. Somit unterscheidet es sich in seiner Molekülstruktur deutlich von anderen Psychostimulanzien, was in den folgenden Abbildungen am Beispiel der Amphetamine und des Coffeins als Alkaloid gezeigt werden soll.



**Abbildung 2: Strukturformel von Modafinil**



**Abbildung 3: Grundgerüst der Amphetamine**



**Abbildung 4: Strukturformel des Alkaloids Coffein (1,3,7-Trimethylxanthin)**

Modafinil ist eine racemische Zusammensetzung, die in stabilem Zustand aus 10 % D-Isomer und 90 % L-Isomer besteht, wobei die Enantiomere eine unterschiedliche Pharmakokinetik aufweisen. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,9 l/kg. Die Proteinbindung erfolgt in erster Linie an Albumin und beträgt 60 %.

Die Metabolisierung von Modafinil erfolgt hepatisch über Glucuronidierung. Der Hauptmetabolit Modafinilsäure (40-50 % der Dosis) ist pharmakologisch unwirksam. Weiterer inaktiver Metabolit ist Modafinilsulfon.

Die effektive Halbwertszeit beträgt fünfzehn Stunden. Der Spitzenspiegel im Serum wird nach zwei bis vier Stunden erreicht. Modafinil wird zu über 90 % als Metabolit

über den Urin eliminiert, weniger als 10 % werden unverändert ausgeschieden. Die Clearance beträgt ca. 5 l/h bei normaler Nierenfunktion (Wong et al., 1998).

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und bei Patienten mit chronischen Nierenfunktionsstörungen sollte die Modafinildosis reduziert werden, da sich in Versuchen mit Leberzirrhosepatienten eine längere Eliminationshalbwertszeit von Modafinil beziehungsweise bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung eine verminderte Ausscheidung von Modafinilsäure im Urin zeigte.

### **2.2.2 Wirkmechanismen**

Die Steigerung der Wachheit ist die pharmakologische Hauptwirkung von Modafinil, wobei die die Vigilanz steigernde Wirkung im Tierversuch bei den meisten Arten weder mit einem nennenswerten Anstieg der lokomotorischen Aktivität noch mit dem Auftreten von Angstzuständen (wie z. B. bei Metanephrin) verbunden sein soll (Simon et al. 1994).

Modafinil hat neben wahrscheinlich selektiv beeinflussten zerebralen Regionen wie Hippocampus, Thalamus, Hypothalamus, Nucleus (Ncl.) tuberomamillaris und speziell der Amygdala (Mandelkern) (Engber et al., 1998) auch eine aktivierende Wirkung auf das aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem (ARAS). Dieses steht unter Einfluss zum Beispiel serotoninerger (Hemmung: Müdigkeit, Schlaf) sowie noradrenerger Projektionen (Aktivierung: Wach- bis hin zu Erregungszustand). Eine Aktivierung des ARAS führt zu einer unspezifischen Aktivierung des gesamten Kortex.

Die Applikation einer geringen Dosis Modafinil (75 mg/kg) führte bei Ratten in einer Studie von Scammell et al. zu einer gesteigerten c-fos-Expression in den Neuronen des Nucleus tuberomamillaris und in den Orexin-(Hypocretin-)Neuronen der perifornikalen Area. Diese zwei Zellgruppen werden insbesondere mit der Aufrechterhaltung der physiologischen Tageswachheit in Verbindung gebracht (Scammell et al., 2000).

C-fos gehört wie beispielsweise auch p53 oder c-jun zu den „immediate early genes“ (IEGs), deren Genprodukte interagierende Transkriptionsfaktoren sind, die an spezifische Stellen von induzierbaren und konstitutiv exprimierten Genen binden. Dadurch

kontrollieren sie die Transkription von nachgelagerten Zielgenen, unter anderem Zytokinen oder pro- und antiapoptotischen Genen (Sheng und Greenberg, 1990).

Orexin (Hypocretin) gehört zu den im Subthalamus ausgeschütteten Neuropeptid-Hormonen und soll einen starken Einfluss auf das Schlaf-/Wachverhalten nehmen. Neuere Ergebnisse weisen darauf hin, dass Narkolepsie beim Menschen mit einem Verlust der Orexin-Zellen im Hypothalamus sowie mit einem Verlust an grauer Substanz im Ncl. accumbens verbunden ist (Arias-Carrion et al., 2004).

Die Aktivierung von spezifischen aktivierenden Regionen dürfte der von Modafinil hervorgerufenen Wachheit bei Patienten mit Narkolepsie oder anderen Formen exzessiver (Tages-)Schläfrigkeit zugrunde liegen (Scammell et al., 2000).

Ebenso soll Modafinil die kortikale serotoninerge Transmission regulieren, indem es vor allem elektro-neurosekretorische Kopplungsmechanismen verstärkt, dabei den Wiederaufnahmeprozess aber nicht beeinträchtigt (Ferraro et al., 2000).

Ein anderer von Modafinil beeinflusster Neurotransmitter ist Noradrenalin.

Die Ergebnisse einer pharmakologischen In-vitro-Studie aus dem Jahr 2004 zeigten, dass Modafinil die Wiederaufnahme von Noradrenalin in die noradrenergen präsynaptischen Endigungen von schlaffördernden Neuronen des ventrolateralen präoptischen Nucleus (VLPO) blockiert. In wachem Zustand liegt physiologischerweise eine noradrenerge Inhibition vor.

Die potenzierende Wirkung der verstärkenden noradrenergen Inhibition auf die schlaffördernden Neuronen des VLPOs durch Interaktionen von Modafinil mit den Noradrenalintransportern könnte demzufolge zumindest teilweise für den die Vigilanz steigernden und wachhaltenden Effekt von Modafinil verantwortlich sein (Gallopín et al., 2004).

Die Forschung vermutete bisher, dass Modafinil - im Gegensatz zu den Amphetaminen mit ihren starken dopaminergen Effekten - auf verschiedene Hormone und weitere Neurotransmitter wie Histamin,  $\gamma$ -Aminobuttersäure und Glutamat wirkt, nicht aber auf Dopamin. Aktuellere Studien konnten jedoch auch einen Einfluss von Modafinil auf den Transmitter Dopamin und konsekutiv dessen Wirkung auf bestimmte anatomische Strukturen des menschlichen Gehirns wie den Ncl. accumbens nachweisen. Eine Pilotstudie von Volkow et al. aus dem Jahr 2009 zeigte, dass Modafinil

Dopamintransporter blockierte und auf diese Weise die Dopaminkonzentration im menschlichen Gehirn erhöhte (Volkow et al., 2009).

Im Elektroenzephalogramm soll Modafinil nach Einnahme hochfrequente  $\alpha$ -Wellen steigern, wohingegen sowohl die Aktivität der  $\beta$ - als auch  $\theta$ -Wellen herabgesetzt wird. Diese Effekte entsprächen einem generalisierten Anstieg mentaler Wachheit.

#### **2.2.4 Hinweise zur Medikation mit Modafinil**

Modafinil wurde anfangs besonders empfohlen bei Tagesschläfrigkeit im Zusammenhang mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) oder einer Narkolepsie (Broughton et al., 1997; Grozinger et al., 1998). Im Jahr 1998 wurde das Präparat erstmals von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) als Provigil® zur Behandlung der Narkolepsie zugelassen (Narcolepsy Multi-center Study Group, 1998).

Die Zulassung von Modafinil in Deutschland erfolgte 2003 als Vigil® sowohl für die Therapie der Narkolepsie mit und ohne Kataplexie als auch für die des mittelschweren bis schweren Schlafapnoesyndroms mit exzessiver Tagesschläfrigkeit trotz adäquater CPAP-Therapie. Daneben besteht für Modafinil seit 2006 die Zulassung zur Behandlung exzessiver Schläfrigkeit im Zusammenhang mit dem Schichtarbeiter-Syndrom, wenn andere Maßnahmen hinsichtlich der Schlafhygiene zu keiner ausreichenden Besserung geführt haben.

Bei Tumorpatienten mit Fatigue deuten begrenzte Erfahrungen darauf hin, dass Modafinil hier ein sinnvoller Therapieansatz mit guter Verträglichkeit sein könnte (Kohli et al., 2009).

Modafinil ist nicht BtM-pflichtig. Die Toxizität von Modafinil ist vermutlich gering. Eine größere Gefahr dürfte von eventuellen psychosozialen Veränderungen, möglicherweise im Rahmen eines veränderten Schlaf-Wach-Rhythmus, ausgehen. Laut Hersteller werde das Schlafprofil jedoch nicht gestört, wenn das die Vigilanz fördernde Medikament wie empfohlen spätestens bis zur Mittagszeit eingenommen wird. So trete bei einer Einnahme von 200 mg am Morgen keine erkennbare Beeinflussung des nächtlichen Schlafes ein, bei einer Einnahme morgens und mittags sei eine Verlängerung der subjektiven Schlafdauer möglich. Die abendliche Einnahme könne zu Schlafstörungen führen.

Die Anfangsdosis beträgt üblicherweise 100-200 mg am Morgen und wird gegebenenfalls noch einmal am frühen Nachmittag wiederholt, wobei die Maximaldosis von 400 mg/Tag nicht überschritten werden sollte. Toleranzeffekte während einjähriger Einnahme wurden nicht beobachtet (Narcolepsy Multicenter Study Group, 1998).

Modafinil darf bei anamnestisch bekannten Abhängigkeitserkrankungen nicht angewendet werden. Eine gleichzeitige Behandlung mit Prazosin, einem  $\alpha$ -Adrenorezeptorantagonist zur Therapie der arteriellen Hypertonie, sollte ebenfalls nicht erfolgen, da die Wirkung von Modafinil durch Prazosin herabgesetzt wird, auch wenn Modafinil kein direkter oder indirekter  $\alpha$ 1-adrenerger Agonist ist.

Als absolute Kontraindikationen für die Einnahme von Modafinil gelten Schwangerschaft und Stillzeit.

Nur mit Vorsicht angewendet werden darf Modafinil bei schweren Angstzuständen und psychotischen Vorerkrankungen. Bei schweren Leber- oder Nierenerkrankungen, Bluthochdruck und Herz-Kreislauf- Erkrankungen darf Modafinil ebenfalls nur mit besonderer Vorsicht verabreicht werden.

Als zentralnervöse Nebenwirkungen treten mit der Einnahme sehr häufig (>10 %) dosisabhängige Kopfschmerzen und Nervosität auf. Weiterhin dominieren gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhoen. Häufig (1-10 %) sind Nebenwirkungen kardiovaskulärer Art, so zum Beispiel thorakale Schmerzen, Hypertonie, Palpitationen und Tachykardie sowie neuro- und muskuloskelettale Reaktionen wie Rückenschmerzen.

Andere Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf den Respirationstrakt, das Urogenitalsystem oder die Haut werden als selten auftretend beschrieben. In Einzelfällen können Agranulozytose, anaphylaktische Reaktionen, schwerwiegende dermatologische und hypersensitive Reaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom und Psychosen auftreten.

Während der Therapie mit Modafinil kann es zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten kommen. Modafinil ist vor allem das Substrat des Isoenzym CYP 3A, einem Subtyp der Cytochrom-P450-Familie, das unter anderem Cyclosporin, orale Kontrazeptiva und Theophyllin verstoffwechselt. Aus diesem Grund sind beispielsweise Serumkontrollen des Cyclosporinspiegels notwendig, da es unter gleichzeitiger Therapie mit Modafinil zu einem gesteigerten Metabolismus des genannten Immunsuppressivums kommen könnte.

Andere Isoenzyme, die von Modafinil schwach beziehungsweise stark inhibiert werden, sind zum Beispiel CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2E1 oder 2C19. Bei Co-Medikation mit Wirkstoffen, die durch das letztgenannte Enzymsystem metabolisiert werden (z.B. Diazepam, Phenytoin, Propranolol), können deren Blutspiegel erhöht sein. Induziert hingegen werden unter anderem CYP1A2, 2B6 und 3A4.

### **2.3 Modafinil als neue Therapieoption der Fatigue bei Tumorpatienten?**

Tumorfatigue ist das am weitesten verbreitete und schwerwiegendste Symptom krebserkrankter Patienten, dem nachgewiesenermaßen der höchste Stellenwert im Alltagsleben beigemessen wird. Es ist ein Phänomen, das erhebliche somato-psycho-soziale Auswirkungen und Probleme nach sich zieht.

Mit zunehmender Dauer und Fortschreiten der Tumorerkrankung sind immer mehr Patienten davon betroffen (Mast, 1998).

Jedoch stellt Fatigue auch heute noch ein wenig bekanntes Syndrom da, so dass dessen Einfluss auf die Lebensqualität der Krebspatienten Gefahr läuft, über den Erfolgen somatischer Behandlungsmaßnahmen und der posttherapeutische Rehabilitation übersehen zu werden.

Ein grundsätzliches Problem scheint hier in der Wahrnehmung zu bestehen: Eine Behandlung kann natürlich erst geschehen, wenn das Symptom als solches wahrgenommen und beurteilt wird. Vogelzang zeigte im Jahr 1997, dass sowohl Patienten als auch Mediziner und Pflegepersonal das Problem kannten, die ihm jeweils beigemessene Bedeutung jedoch höchst unterschiedlich war. Während 61 % der Onkologen Schmerz als relevanter als Fatigue beurteilten, gaben dieses nur 19 % der Patienten an. Umgekehrt empfanden 61 % der befragten Patienten Fatigue als die größere Beeinträchtigung; dieses schätzen jedoch nur 37 % der behandelnden Ärzte so ein (Vogelzang et al., 1997).

Neben anderen negativen Auswirkungen kommt der Fatigue zusätzlich eine wichtige Rolle im Hinblick auf die Compliance der Patienten zu. Bei Patienten, die stark unter diesem Symptom leiden, findet sich eine reduzierte Bereitschaft oder Fähigkeit, sich den notwendigen Behandlungs- und Nachsorgemaßnahmen zu unterziehen. Trotz vielversprechender therapeutischer Möglichkeiten wird Fatigue oft fatalerweise als unbeeinflussbares Begleitphänomen der Erkrankung oder Tumortherapie hingegenommen (Ruffer, 2003).

Aus diesen Gründen ist es notwendig, bereits vorhandene Therapieoptionen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zu überprüfen.

Diverse Studien zeigten, dass zentralnervöse Stimulanzien dazu geeignet sind, Fatigue im Rahmen nichtmaligner und maligner Erkrankungen zu lindern.

Ziel der vorliegenden prospektiven Observationsstudie ist es, an siebenunddreißig Tumorpatienten die Wirksamkeit von Modafinil zur Behandlung der Fatigue zu untersuchen. Hiermit ist die Absicht verbunden, zur Etablierung eines optimalen supportiven Therapiekonzepts bezüglich der Tumorfatigue beizutragen.



### **3. Methodik**

#### **3.1 Studiendesign**

Die Untersuchung ist als kontrollierte prospektive Observationsstudie konzipiert.

Da unter den aktuellen Bedingungen eine randomisierte doppelblinde Studie mit Tumorschmerzpatienten nicht möglich erschien, beschränkten wir uns auf die Durchführung einer reinen Observationsstudie. Wir folgten damit den Empfehlungen der European Association for Palliative Care (EAPC, Den Haag 2.- 6. April 2003).

##### **3.1.1 Datenerhebung und Zielparameter**

Einmal vor und an zwei Zeitpunkten nach Einstellung auf Modafinil sind Daten erhoben worden.

Zum ersten Zeitpunkt wurden einmalig allgemeine demographische Daten wie Alter und Geschlecht der Patienten, ihre medizinische Anamnese bezüglich der Tumorart und -verteilung sowie der Art und Dosis der Opioidmedikation dokumentiert. Außerdem wurde festgehalten, ob sich die Patienten im Vorfeld oder zum Zeitpunkt der Untersuchung einer Chemotherapie oder Radiatio unterzogen.

Für die Erfassung der Symptome Fatigue, Müdigkeit, Therapiezufriedenheit, Depression, Allgemeinzustand und Lebensqualität wurden die nachfolgend beschriebenen standardisierten Tests beziehungsweise validierten Verfahren (s. Unterkapitel 2.3) an jedem der drei Zeitpunkte durchgeführt.

##### **3.1.2 Datenschutz**

Die erhobenen personenbezogenen Daten wurden ausschließlich für wissenschaftliche Forschungszwecke im Sinne dieser Studie genutzt und verarbeitet. Es erfolgte keine Übermittlung personenbezogener Daten an andere öffentliche Stellen, etwa für wissenschaftliche Zwecke außerhalb der durchgeführten Forschungsarbeit. Die Daten wurden ebenso wenig für andere Vorhaben verwendet oder verarbeitet.

Die personenbezogenen Daten wurden anonymisiert. Vor der Anonymisierung wurden Daten, die einzelnen Personen zugeordnet werden konnten, gesondert gespeichert. Eine Zusammenführung mit personenbezogenen Einzelangaben erfolgte nicht. Eine Veröffentlichung personenbezogener Daten ist nicht vorgesehen.

### **3.2 Patientenkollektiv**

#### **a) Einschluss-, Ausschluss- und Abbruchkriterien**

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und der schriftlichen Einwilligung der jeweiligen Untersuchungsteilnehmer wurden siebenunddreißig Patienten im Zeitraum vom 1.1.2004 bis zum 31.12.2007 in die Studie eingeschlossen. Diese Patienten waren an einem malignen Tumor erkrankt, benötigten schmerztherapeutisch mindestens Stufe II des WHO-Stufenplans zur kompletten oder zumindest weitgehenden Schmerzfreiheit und klagten subjektiv über zunehmende Müdigkeit, Energieverlust und eingeschränkte Leistungsfähigkeit.

Zugrunde liegende Kriterien für den Einschluss waren ein Mindestalter von achtzehn Jahren und die ausdrückliche schriftliche Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an der Studie. Hierzu wurde die Einwilligungsfähigkeit im juristischen Sinne vorausgesetzt.

Alle Patienten wurden vor der Unterzeichnung der Einwilligung ausführlich über das Studiendesign sowie den Sinn und Zweck der Studie aufgeklärt.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz, wesentlichen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, fortgeschrittener Demenz, Hirntumoren oder -metastasen sowie Tumorpatienten mit früherem Medikamenten- oder Substanzabusus, mutmaßlichen Resorptions- oder Absorptionsstörungen im Verdauungstrakt und Patienten, für die eine orale Medikamenteneinnahme nicht mehr möglich war.

#### **b) Demographische und allgemeine medizinische Daten**

Einmalig zum ersten Zeitpunkt der Befragung wurden die allgemeinen demographischen Daten Geschlecht und Alter erfasst. Diese wurden in den Ergebnissen deskriptiv und graphisch dargestellt.

Die Gabe von Opioiden der WHO Klasse II und III wegen tumorbedingter oder tumorassoziierter Schmerzen wurde zu Beginn der Untersuchung einmalig dokumentiert, wobei sowohl die Art als auch die Dosis des jeweils eingenommenen Opioids festgehalten wurden. Diese Ergebnisse wurden tabellarisch dargestellt. Alle Angaben sind in Milligramm.

Zum Beobachtungsbeginn, das heißt bei der ersten Befragung wurden die jeweilige Tumorerkrankung und Daten zu eventuell bestehenden Vorerkrankungen anhand von Patientenangaben und vorliegender Akten erhoben.

Die Verteilung der Tumorarten wurde deskriptiv tabellarisch erfasst.

Dokumentiert wurde ferner, ob sich der jeweilige Patient zum Zeitpunkt der Studierendurchführung einer Chemotherapie und/oder einer Strahlentherapie unterzog. Auch diese Daten wurden tabellarisch und graphisch dargestellt.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, Beeinträchtigung der Vitalfunktionen oder andere Komplikationen wurden dokumentiert, wobei durch die Ausschlusskriterien im Vorfeld gewährleistet sein sollte, dass gravierende Komplikationen ausbleiben. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurden keine belastenden oder invasiven Untersuchungen oder Therapien durchgeführt.

Für den Fall, dass es bei den Patienten zu beeinträchtigenden Nebenwirkungen oder Komplikationen gekommen wäre, wurde im Vorfeld festgelegt, das Medikament Modafinil bei diesem Patienten sofort abzusetzen, die gegebenenfalls notwendigen medizinischen Maßnahmen zu ergreifen und den Vorgang zu dokumentieren.

Das subjektive Zufriedenheitsgefühl mit der Durchführung der Studie, das heißt die Effektivität der Therapie mit Modafinil im Zusammenspiel mit der ärztlichen und gegebenenfalls pflegerischen Betreuung wurde zusätzlich an jedem der drei Befragungszeitpunkte mittels einer numerischen Rating-Skala erfasst, wobei „0“ das subjektive Gefühl absoluter Unzufriedenheit und „10“ das subjektive Gefühl einer außerordentlichen Zufriedenheit des Patienten bedeutete.

### **c) Zeitpunkte und Dauer der Datenerhebung**

Die Datenerhebung zum ersten Zeitpunkt (t1) erfolgte vor der Einstellung auf Modafinil, die zweite Datenerhebung (t2) sieben Tage nach der ersten Einnahme des Präparats. Die letzte Datenerhebung zum letzten Zeitpunkt (t3) erfolgte aus organisatorischen Gründen nach Terminvereinbarung mit dem Patienten innerhalb eines Zeitraumes von bis zu drei Monaten nach Einstellung auf Modafinil.

Durch die relativ engmaschige Beobachtung und Befragung der Patienten in dieser Untersuchung war eine frühzeitige Diagnose und unverzügliche Therapie möglicher Nebenwirkungen beziehungsweise ein frühzeitiges Absetzen von Modafinil im Falle auftretender Komplikationen sichergestellt.

### **3.2.1 Modafinil und einstellender Arzt**

Die Einstellung der Patienten erfolgte in der Schmerzzambulanz des Universitätsklinikums Bonn.

Modafinil wurde zusätzlich zu der schon bestehenden Medikation in den meisten Fällen einmal täglich am Morgen eingenommen. Außerdem wurden die Patienten dazu ermuntert, die Einnahme des Präparats "flexibel" zu handhaben beziehungsweise die Dosierung des Medikaments eigenständig zu regulieren, indem sie den Zeitpunkt der Einnahme und die Bestimmung der Wirkungsdauer ihren persönlichen Bedürfnissen anpassten. Demzufolge nahmen einige Patienten Modafinil sowohl morgens als auch mittags ein, wobei in diesem Fall gegebenenfalls die jeweilige Einnahmedosis halbiert wurde, um die zulässige Tageshöchstdosis in keinem Fall zu überschreiten.

### **3.3 Tests**

Für die Erfassung der Fatigue, der Vigilanz, der Depression und der Einschätzung des Allgemeinzustands wurden die nachfolgend beschriebenen standardisierten Tests beziehungsweise validierten Verfahren zu jedem der drei Untersuchungszeitpunkte durchgeführt.

### 3.3.1 Erfassung der Fatigue

Die Erfassung der Fatigue erfolgte zu jedem der drei Untersuchungszeitpunkte anhand dreier verschiedener Instrumente, und zwar der Fatigue Severity Scale (FSS), der Visuellen Analog-Skala (VAS) für Müdigkeit und der Epworth Sleeping Scale (ESS). Diese Instrumente werden im Folgenden näher erläutert.

Die Fatigue Severity Scale (FSS) ist ein Selbsteinschätzungsfragebogen mit neun allgemeinen Aussagen, die sich auf die Auswirkungen von Müdigkeit auf die Aktivitäten des täglichen Lebens, das soziale Leben mit Familie und Freunden, die Arbeit und eventuelles sportliches oder physiotherapeutisches Training des Patienten beziehen. Entsprechend des Zutreffens dieser Aussagen bezogen auf die vorangegangene Woche werden die Antwortmöglichkeiten von „1= trifft nicht zu“ bis „7 = trifft voll zu“ gewählt. Dabei sind die Auswirkungen von Müdigkeit auf die eben genannten Bereiche bei den Patienten umso stärker, je höher die erreichte Punktzahl ist.

Der Fragebogen der Epworth Sleeping Scale (ESS) erfasst die Schlafneigung in acht verschiedenen Situationen mit unterschiedlichem Wachdruck. Die Angaben erfolgen anhand einer Selbsteinschätzung durch den Patienten. Aus den acht Items (ESS – 8) leitet sich die Schlafneigung ab.

Der maximal erreichbare Punktwert (24 Punkte) spiegelt dabei die höchste Wahrscheinlichkeit für ein ungewolltes Einnicken bzw. eine entsprechend hohe Schlafneigung wider.

Zusätzlich zu FSS und ESS sollten die Patienten ihre subjektive Müdigkeit bezogen auf die vergangenen Tage auf einer visuellen Skala ähnlich der visuellen Analogskala für Schmerzen einordnen (VAS für Müdigkeit).

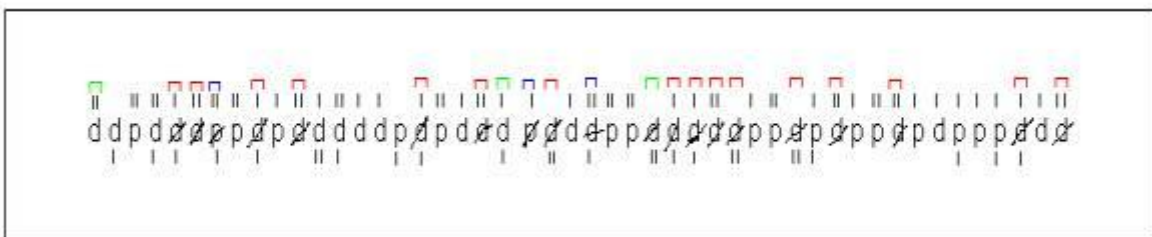
Bei dieser stetigen Skalierung von null bis zehn wählt der Patient die Intensitätsbeschreibung aus, die einer relativen Bewertung seiner aktuell bestehenden Müdigkeit zwischen den Extrempunkten „keine Müdigkeit“ (= 0) und „stärkste vorstellbare Müdigkeit“ (= 10) entspricht.

Bei diesen drei Tests wäre also bei einer Wirksamkeit von Modafinil im Sinne einer Minderung der Schlafneigung mit einem Absinken der erreichten Punktzahl im Verlauf des Beobachtungszeitraumes zu rechnen.

### 3.3.2 Erfassung der Vigilanz mittels d2-Aufmerksamkeits- und Belastungstest

Ziel dieses Tests ist die Erfassung der Vigilanz der Patienten zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt. Zur Durchführung dieses Tests wurde den Patienten ein mit vierzehn Testzeilen bedrucktes Blatt vorgelegt.

Jede dieser Zeilen setzt sich aus siebenundvierzig Zeichen zusammen. Insgesamt gibt es sechzehn verschiedene Zeichen, die aus der Kombination der Buchstaben „d“ und „p“ mit einem, zwei, drei oder vier Strichen bestehen.



**Abbildung 5: Ausschnitt aus dem d2-Test**

Aus der gemischten Reihenfolge dieser Zeichen soll jedes „d“ mit zwei Strichen durchgestrichen werden. Pro Zeile haben die Probanden zwanzig Sekunden Zeit.

Zur Art und Weise des Durchstreichens wurde im Vorfeld betont, dass die Patienten versuchen sollen, „so schnell wie möglich“ und „natürlich ohne Fehler“ zu arbeiten, um damit die gleiche Bedeutung von Arbeitstempo (Leistungsmenge) und Sorgfalt (Vermeidung von Fehlern) hervorzuheben.

Die individuelle Konzentrationsleistung ergibt sich aus der Koordination dieser beiden Verhaltenskomponenten. Die entsprechenden Messgrößen werden im nächsten Abschnitt erläutert.

Der d2-Test erfordert vom Probanden eine große Aufmerksamkeit und Konzentration. Manche Patienten der vorliegenden Studie sahen sich aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung und der damit verbundenen starken Symptome (Schmerzen, Schwäche) an einem der Untersuchungstage, andere zu keinem der drei Zeitpunkte, dazu in der Lage, den anstrengenden Test zu absolvieren.

Einigen fehlten adäquate Sehhilfen, wieder andere lehnten die Durchführung dieses Tests schlicht aus persönlicher Abneigung gegen derartige Testaufgaben ab, so dass nur für zweiundzwanzig von insgesamt siebenunddreißig in die Studie eingeschlossene Patienten diese Testdaten erhoben werden konnten.

### **Definition der Variablen:**

Die Gesamtzahl „GZ“ als quantitative Leistungsvariable bezeichnet die Anzahl aller bearbeiteten Zeichen, unabhängig von der Richtigkeit der Bearbeitung. Die normalverteilten GZ-Werte messen die Bearbeitungsmenge.

Der Auslassungsfehler „F1“ ist ein relativ häufiger Fehler, der dadurch entsteht, dass relevante Zeichen (d mit zwei Strichen) übersehen, das heißt nicht durchgestrichen werden.

Verwechslungsfehler „F2“ sind fälschlicherweise durchgestrichene irrelevante Zeichen.

Der Zeilenabbruch gibt diejenige der vierzehn Zeilen an, bei der die Patienten aufgehört haben, die geforderten Zeichen durchzustreichen.

Der Konzentrationsleistungswert „KL“ berechnet sich aus der Anzahl der richtig durchgestrichenen relevanten Zeichen (d mit zwei Strichen) abzüglich der Verwechslungsfehler (Fehlertyp F2). Der Konzentrationsleistungswert entspricht daher der Anzahl der erzielten Treffer, von der die Fehlreaktionen (falsch angestrichene Zeichen) abgezogen werden, um ein beliebiges Durchstreichen aller Zeichen nicht zu belohnen.

Der Gesamtleistungswert „GZ – F“ bildet sich aus der Subtraktion aller Fehler (F1 und F2) von der Bearbeitungsmenge GZ und stellt somit eine Ergänzung des Konzentrationsleistungswerts dar. Er misst die einfach fehlerkorrigierte Leistungsmenge. Unter Modafinil wäre auch hier eine Verbesserung der individuellen Konzentrationsleistung zu erwarten, die sich in den entsprechenden Variablen niederschlagen sollte.

### **3.3.3 Erfassung der Depression**

Die „Hamilton rating scale for depression“ (HAMD) ist eine der am weitesten verbreiteten Fremdbeurteilungsskalen zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression/depressiven Störung. Diese wird in der Psychiatrie häufig eingesetzt, um den Verlauf depressiver Störungen unter Therapie zu beschreiben. Die Skala besteht aus einundzwanzig Items, die im Einzelnen folgende Bereiche umfassen:

Depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeiten, depressive Hemmung, Erregung, psychische Angst, somatische Angst, gastrointestinale Symp-

tome, allgemeine körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome, Zwangssymptome.

Die Beurteilung der einzelnen Bereiche erfolgt drei- beziehungsweise fünfstufig durch den Untersucher. Für die einzelnen Antwortstufen sind Kurzbeschreibungen vorgegeben. Bei Bedarf können auch zusätzliche Informationen von Verwandten, Freunden, Pflegepersonal und anderen Kontaktpersonen herangezogen werden. Als zeitliche Bezugspanne galt in der vorliegenden Studie die Woche vor dem jeweiligen Interview.

Die Punktzahlen aller Items werden addiert. Ein Resultat von fünfzehn bis achtzehn wird als milde bis mittelschwere Depression gewertet. Schwer depressive Patienten erreichen üblicherweise einen Wert von fünfundzwanzig oder mehr Punkten.

Zur Einschätzung einer Depression bei Studienbeginn sowie zur Beschreibung des Verlaufs einer eventuell vorliegenden depressiven Störung unter der Therapie mit Modafinil wurde zu allen drei Zeitpunkten der Untersuchung die HAMD herangezogen.

### **3.3.4 Einschätzung des Allgemeinzustands**

Neben dem Karnofsky-Index wird im klinischen Alltag bei Patienten mit bösartigem Tumor auch der Index zur Lebensqualität der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) zur Bewertung der Symptom-bezogenen Einschränkung der Aktivität, der Selbstversorgung und der Selbstbestimmung verwendet. Ziel dieses Index` sind die Einschätzung der Prognose, die Definition von Therapiezielen und die Erstellung von Therapieplänen.

Die Bewertung des Ausgangszustandes des Patienten ist wichtig, da sich bei Krebserkrankungen in verschiedenen Stadien unterschiedliche Ziele stellen (Heilung, Lebensverlängerung, funktionelle Restitution, palliativmedizinische Versorgung) und Tumorpatienten deshalb einer individuell verschiedenen Behandlung bedürfen.

Der Allgemeinzustand des Patienten besonders im Hinblick auf seine Mobilität und Aktivität wurde in dieser Studie zu jedem Zeitpunkt neu vom Untersucher anhand folgender Skala eingeschätzt:



- 0 normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung,
- 1 Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig, leichte körperliche Arbeit beziehungsweise Arbeit im Sitzen möglich,
- 2 gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen,
- 3 nur begrenzte Selbstversorgung möglich, ist 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gefesselt,
- 4 völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; gänzlich an Bett oder Stuhl gefesselt.

### **3.4 Dokumentation und Statistik**

Alle erfassten Daten wurden in einer für diese Studie erstellten SPSS-Datenbank dokumentiert. SPSS ist eine Softwarefirma, die zur Durchführung verschiedener statistischer Analysen die Statistiksoftware PASW Statistics zur Verfügung stellt.

Die einmalig zum ersten Zeitpunkt erfassten demographischen Daten zu Alter, Geschlecht, Tumorverteilung, Opioidart und -dosis sowie zur Behandlung mit Radiatio und/oder Chemotherapie wurden deskriptiv ausgewertet. Das bedeutet, dass die Kategorialdaten auf Nominal- und Ordinalskalenniveau bezüglich ihrer Häufigkeits- und Prozentualverteilungen beschrieben wurden.

Die Auswertung erfolgte mittels Errechnung von Mittelwert, Standardabweichung und Median sowie durch Angabe von Minimum und Maximum (Alter und Opioiddosis). Der Mittelwert ist das arithmetische Mittel der Messwerte und berechnet sich daher aus der Summe der Messwerte geteilt durch deren Anzahl. Der Median ist derjenige Wert, der die geordneten Daten genau halbiert, das heißt 50 % der Daten liegen oberhalb und 50 % liegen unterhalb des Median (Pospeschill, 2006 a). Die Standardabweichung ist ein Maß für die Streuung der tatsächlichen Messwerte um ihren Mittelwert. Sie errechnet sich als die Quadratwurzel ihrer Varianz.

Für die numerischen Parameter wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Standardfehler, Minimum und Maximum sowohl für den Zeitpunkt vor Beginn der Einnahme von Modafinil als auch für die beiden Zeitpunkte während der Therapie mit Modafinil mittels einfaktorieller ANOVA bestimmt.

Für die Differenz der Mittelwerte wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  definiert. Bei der einfaktoriellen Varianzanalyse, nach der englischen Bezeichnung „analysis of variance“ als ANOVA bezeichnet, werden Mittelwerte aus mehr als zwei Untergruppen verglichen und auf signifikante Unterschiede geprüft. Die abhängigen Variablen müssen quantitativ und intervallskaliert sein. Die unabhängige Variable (Faktor) muss kategorial und ganzzahlig sein.

Eine einfaktorielle Varianzanalyse überprüft die Nullhypothese, dass die Mittelwerte von mehr als zwei Gruppen gleich sind. Im Kontext der vorliegenden Studie bedeutet dies folgendes: Wenn sich die Mittelwerte der Ergebnisse, die mittels der durchgeführten Tests (FSS, ESS, VAS von Müdigkeit, d2-Test, HAMD, ECOG) erzielt wurden, im Verlauf des Beobachtungszeitraumes signifikant unterscheiden, wäre die  $H_0$ -Hypothese (Modafinil zeigt keine Wirkung) falsifiziert. Damit läge es nahe, gegebenenfalls zu beobachtende Unterschiede auf die Medikation der Patienten, das bedeutet auf die Wirkung von Modafinil, zurückzuführen.

Zur graphischen Wiedergabe der Mittelwerte für die Gruppen, die durch die Werte der Faktorvariablen definiert werden, wurde in einigen Fällen via SPSS ein Diagramm der Mittelwerte erstellt.

Zur Darstellung anderer Ergebnisse wurde als ein Verfahren der explorativen Datenanalyse die recht komprimierte graphische Wiedergabe des Box-and-Whiskers-Plot bevorzugt. In SPSS kennzeichnet der Strich innerhalb der Box den Median oder den Mittelwert, die untere Grenze das 25-prozentige-Perzentil und die obere Grenze das 75-prozentige-Perzentil, so dass die mittleren 50 % der Werte innerhalb der Box liegen. Die ober- und unterhalb der Box stehenden Querstriche geben den größten und den kleinsten Wert an, der nicht als Ausreißer oder Extremwert bezeichnet werden kann. Ausreißer sind dadurch charakterisiert, dass sie um mehr als das 1,5-fache der Länge der Box von dieser entfernt liegen. Liegen die Werte mehr als das 3-fache entfernt, werden sie als Extremwerte bezeichnet (Pospeschill, 2006 b).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Demographische und allgemeine medizinische Daten

In die Untersuchung einbezogen wurden siebenunddreißig Patienten, wobei es sich um achtzehn Männer und neunzehn Frauen handelte. Die Anzahl der teilnehmenden Patienten verringerte sich von Zeitpunkt t1 bis zum Zeitpunkt t3 von siebenunddreißig auf neunundzwanzig Patienten.

Zwei Patienten, die erst in die Studie eingeschlossen und auch zum Zeitpunkt t1 befragt worden waren, zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme trotz erfolgter Medikamenteneinnahme vor dem Zeitpunkt der zweiten Befragung zurück. Die angegebenen Gründe hierfür lagen in der Unverträglichkeit von Modafinil oder auch in der Skepsis, mit der die Patienten dem Präparat begegneten.

Weitere sechs Patienten beendeten vorzeitig ihre Teilnahme an der Studie mit dem Argument, sie seien zu schwach und zu krank. Bei einigen Patienten hatte zu diesem Zeitpunkt bereits die Terminalphase ihrer malignen Erkrankung eingesetzt. Ein Patient verstarb während der Studie und vor Durchführung der dritten Befragung.

Andere Patienten gaben als Abbruchkriterium Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Nervosität oder ein Erythem an.

Insgesamt liegen somit von neunundzwanzig Patienten die Daten aller drei Beobachtungszeitpunkte vor.

#### 4.1.1 Altersverteilung

Das mittlere Alter der Patienten beträgt 60,92 Jahre (MIN 41; MAX 84; SF 2,116; SA 12,695).

	N	Minimum (MIN)	Maximum (MAX)	Mittelwert (MW)	Standardfehler (SF)	Standardabweichung (SA)
Gültige Werte	37	41	84	60,92	2,116	12,695

**Tabelle 1: Altersverteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten.**

#### 4.1.2 Geschlechterverteilung

In die Studie wurden achtzehn Männer und neunzehn Frauen eingeschlossen.

	Häufigkeit	in Prozent
männlich	18	48,6 %
weiblich	19	51,4 %
gesamt	37	100 %

**Tabelle 2: Geschlechterverteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten.**

#### 4.1.3 Tumorarten mit Verteilung und Gruppierung

Zu den in dieser Studie am häufigsten vorkommenden Tumorarten gehören das Bronchialkarzinom (27,03 %) und das Mammakarzinom (16,22 %). In der Berechnung wurden die gynäkologischen Tumoren Cervix-, Endometrium- und Ovarialkarzinom sowie das Kolon- und Rektumkarzinom zusammengefasst. Bei zwei Patienten war der Primarius unklar ("cancer of unknown primary origin" = CUP-Syndrom). Die Verteilung der einzelnen Tumorarten stellt sich im Einzelnen deskriptiv tabellarisch wie folgt dar:

	Häufigkeit	Prozent
Bronchialkarzinom	10	27 %
Mammakarzinom	6	16,2 %
Kolon-/Rektumkarzinom	6	16,2 %
Cervix-/Ovarial-/ Endometriumkarzinom	4	10,8 %
Prostatakarzinom	3	8,1 %
Pharynxkarzinom	2	5,4 %
Pankreaskarzinom	2	5,4 %
Malignes Melanom	2	5,4 %
Unklarer Primarius	2	5,4 %

**Tabelle 3: Verteilung und Gruppierung der Tumorarten.**

#### 4.1.4 Opioide und durchschnittliche Opioiddosis

Die Schmerztherapie mit Opioiden und deren Dosis wurde initial miterfasst. Alle siebenunddreißig Patienten nahmen Opioide der WHO Klasse II oder III im Rahmen ihrer malignen Grunderkrankung ein. Der größte Teil der Patienten erhielt Schmerzmedikamente der WHO Stufe III (83,7 % = einunddreißig Patienten). Ein kleiner Teil erhielt mit dem nicht BtM-pflichtigen Kombinationspräparat Tilidin/Naloxon eine Schmerzmedikation der WHO Stufe II (5,4 % = zwei Patienten).

Bei vier Patienten war die Art und Dosis der Schmerzmedikation nicht bekannt.

Einen Überblick über die verschiedenen Opioide und deren durchschnittliche Dosierung zeigt die folgende Tabelle.

Opioide	Häufigkeit	in Prozent %	durchschnittliche Dosis (in mg)
Hydromorphon	15	40,5 %	39,6 mg
Fentanyl	8	21,6 %	0,098 mg
Morphin	6	16,2 %	145,8 mg
Oxycodon	2	5,4 %	393 mg
nicht BtM-pflichtig	2	5,4 %	Standarddosierung
keine Angabe	4	10,8 %	

**Tabelle 4: Die von den Patienten eingenommenen Opioide sowie deren jeweilige durchschnittliche Dosis.**

#### 4.1.5 Chemotherapie und Radiatio

Bei fast allen untersuchten Patienten wurde vor der Studie oder währenddessen eine Chemotherapie durchgeführt (n = 31; 83,8 %). Nur sechs Patienten (16,2 %) erhielten keine Chemotherapie.

Auch eine Strahlentherapie wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten durchgeführt (n = 19; 51,4 %). Keine Radiatio bekamen achtzehn Patienten (37,8 %).

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Chemotherapie	31	83,8 %	83,8 %	91,9
keine Chemotherapie	6	16,2 %	16,2 %	100,0
Gesamt	37	100,0 %	100,0	

**Tabelle 5: Häufigkeit der Durchführung einer Chemotherapie vor oder während der Studie.**

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Radiatio	19	51,4 %	51,4	62,2
keine Radiatio	18	48,6 %	48,6	100,0
Gesamt	37	100,0 %	100,0	

**Tabelle 6: Häufigkeit der Durchführung einer Radiatio vor oder während der Studie.**

## 4.2 Nebenwirkungen und Modafinildosis

### 4.2.1 Nebenwirkungen und Gefährdung der Vitalfunktionen

Bei keinem der siebenunddreißig Patienten waren im Verlauf der Studie die Vitalfunktionen gefährdet. Auch wurden bis auf die bereits erwähnten Nebenwirkungen von Modafinil (Nervosität, Kopfschmerzen, Hautausschlag) keine anderweitigen schwerwiegenden Komplikationen beobachtet. Wegen des jeweils geringen Auftretens an Nebenwirkungen wurde auf eine quantitative Erfassung dieser verzichtet.

## 4.2.2 Modafinildosis

Die untersuchten Studienteilnehmer nahmen im Mittel eine Tagesdosis von 84,77 mg/d ein. Die Minimaldosis betrug 50 mg/d, die Maximaldosis 200 mg/d (SA 29,753, Standardfehler 3,719, MED 100,00).

	N	Mittelwert (MW)	Median (MED)	Standardabweichung (SA)	Standard- fehler (SF)	Minimum (MIN)	Maximum (MAX)
Zeitpunkt t1	37						
Zeitpunkt t2	35	84,29	100	31,556	5,334	50	200
Zeitpunkt t3	29	85,34	100	27,965	5,193	0	100

**Tabelle 7: Die durchschnittlich eingenommene Modafinildosis zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

## 4.3 Effektivität

### 4.3.1 Zufriedenheit mit der Therapie nach der Visuellen Analogskala (VAS)

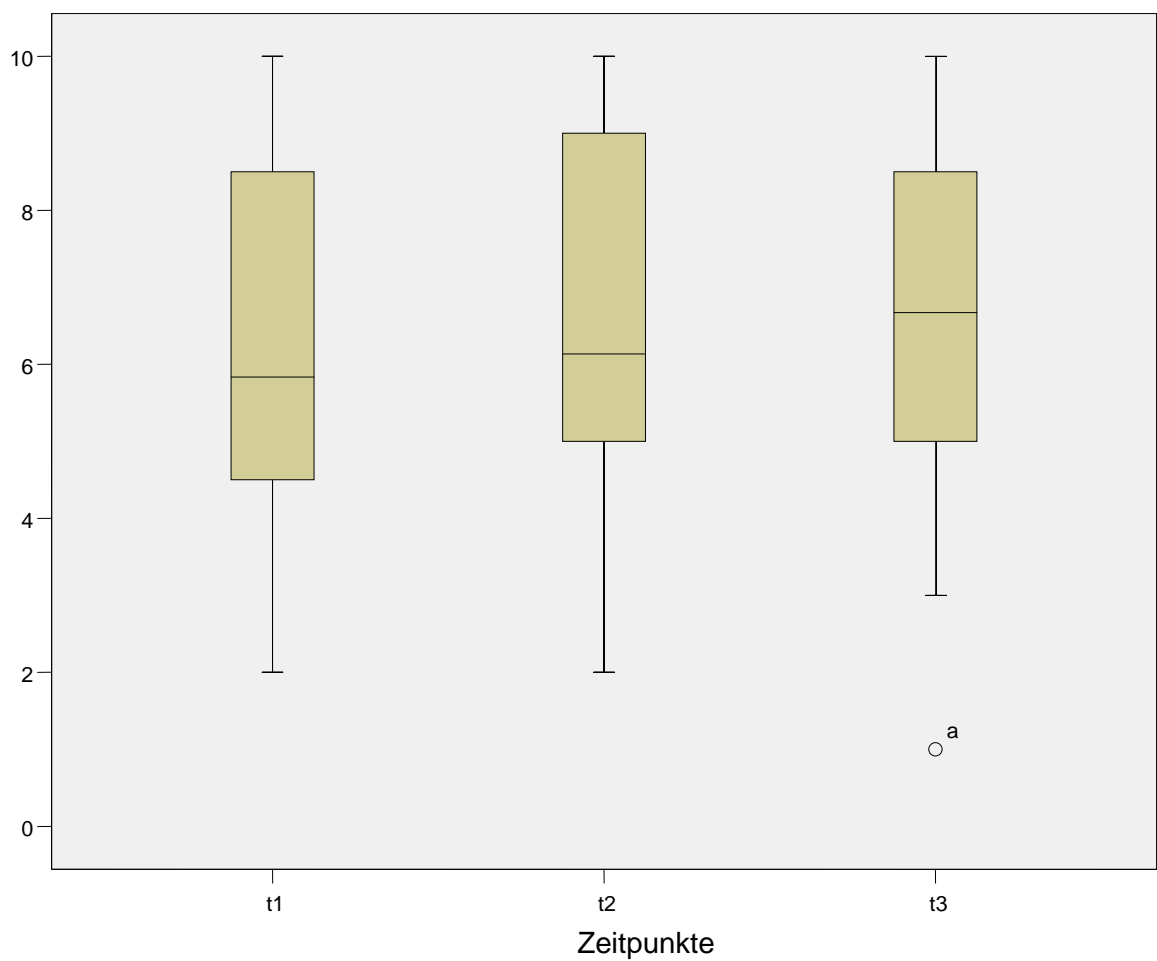
Zusammen mit dem Müdigkeitsempfinden (siehe weiter unten) wurde die Zufriedenheit mit der Therapie anhand der Visuellen Analogskala (VAS) erfragt.

Der Ausgangsmittelwert für die Zufriedenheit mit der Therapie lag zum Zeitpunkt 1 bei einem Punktwert 5,90 und stieg bis zum Zeitpunkt 3 auf 6,65 an, wobei zum Zeitpunkt 3 in der graphischen Darstellung mittels Boxplot ein Extremwert zu identifizieren ist, der außerhalb der beobachteten Normalverteilung liegt und der eine sehr niedrige Zufriedenheit eines einzelnen Patienten zum letzten Zeitpunkt der Befragung widerspiegelt. Dieser Wert wurde in die Berechnung des Mittelwerts miteinbezogen.

	Minimum (MIN)	Maximum (MAX)	Standardabweichung (SA)	Mittelwert (MW)	Median (MED)	Signifikanz p
Zeitpunkt t1	1	10	2,809	5,90	7	0,573
Zeitpunkt t2	1	10	2,800	6,14	7	
Zeitpunkt t3	1	10	2,449	6,65	7	

**Tabelle 8: Zufriedenheit mit der Therapie nach der Visuellen Analogskala (VAS) zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

Visuelle Analogskala (Zufriedenheit)



**Abbildung 6: Zufriedenheit nach der Visuellen Analogskala. Dargestellt werden die Mittelwerte zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

a: "Ausreißer"



## 4.4 Fatigue-Scoresysteme

### 4.4.1 Fatigue Severity Scale (FSS)

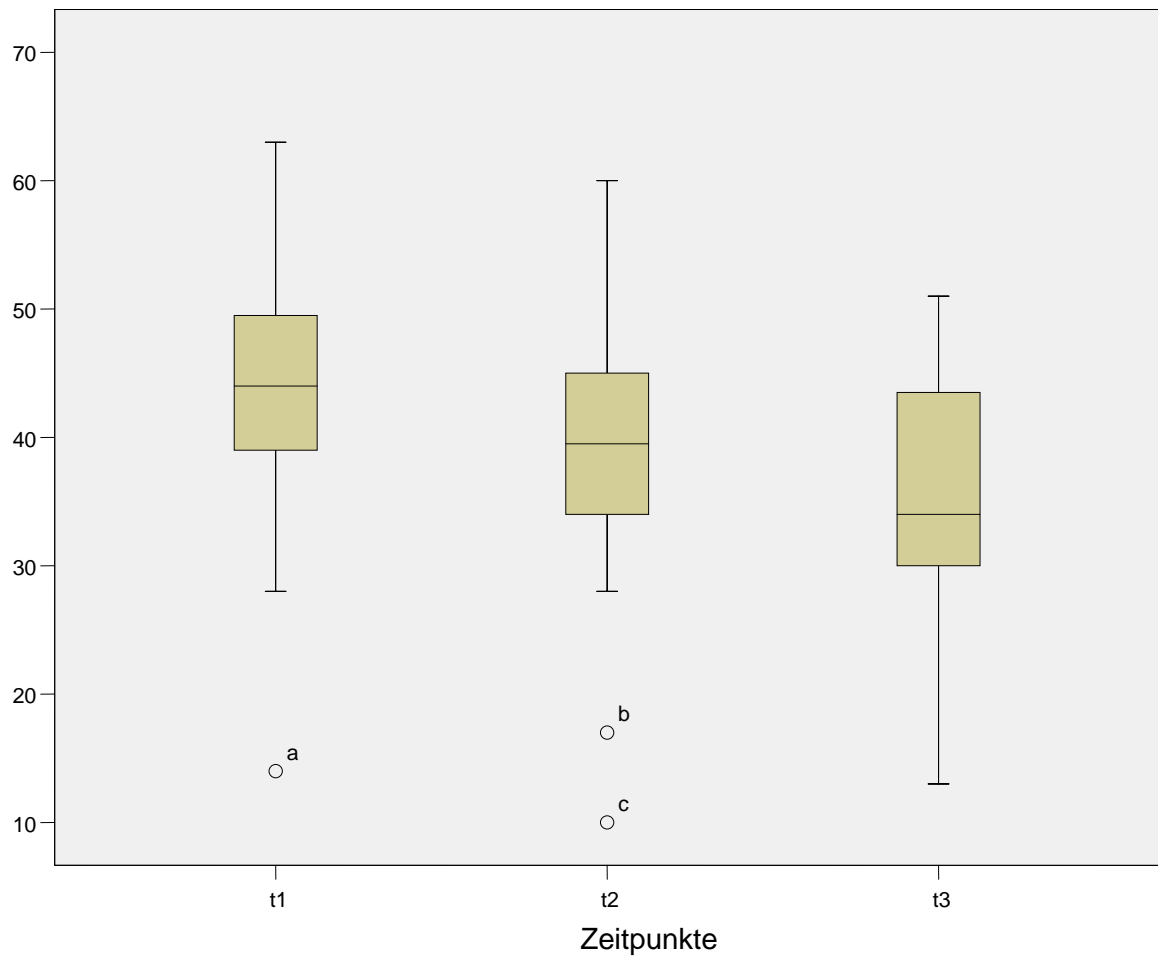
Die Ausgangsmittelwerte der erreichten Punktzahlen vom Zeitpunkt 1 bis zum Zeitpunkt 2 nach der Einstellung auf Modafinil sinken hier von 44,56 Punkten auf 38,97 Punkte. Bei längerer Einnahme von Modafinil sinkt die Punktzahl nochmals um 3,69 Punkte auf 35,28. Die Differenz der Punktzahl zwischen Zeitpunkt 1 und 3 beträgt demzufolge 9,28 Punkte. Entsprechend zeigt sich hier laut FSS mit  $p = 0,015$  eine durchaus signifikante Verbesserung der Fatigue unter Therapie mit Modafinil.

Sowohl zum Zeitpunkt 1 als auch zum Zeitpunkt 2 stellen sich in der graphischen Darstellung mittels Boxplot sichtbare Abweichungen der Verteilung außerhalb des Whiskers dar. Die drei Ausreißer, einer zum Zeitpunkt 1 und zwei zum Zeitpunkt 2, stellen eine geringere Müdigkeit dar als die Normalverteilung zum jeweiligen Zeitpunkt.

	Minimum (MIN)	Maximum (MAX)	Standardabweichung (SA)	Mittelwert (MW)	Median (MED)	Signifikanz p
Zeitpunkt t1	14	63	12,188	44,56	48	0,015
Zeitpunkt t2	10	60	12,384	38,97	38,5	
Zeitpunkt t3	13	62	13,766	35,28	34	

**Tabelle 9: Der Fatigue Severity Score zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

### Fatigue Severity Score (FSS)



**Abbildung 7: Müdigkeit nach der Fatigue Severity Score. Gemittelte Werte zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

a, b und c: „Ausreißer“

#### 4.4.2 Epworth Sleeping Scale (ESS)

Die gemittelte Summe der in der ESS erfassten Punktzahl sinkt vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 2 von 11,43 auf 8,40 beziehungsweise um 3,03 Punkte und steigt von Zeitpunkt 2 bis zum Zeitpunkt 3 wieder um 3,08 Punkte auf 11,48 Punkte an.

Zum Zeitpunkt 3 fällt eine relativ weite Streubreite auf.

	Minimum (MIN)	Maximum (MAX)	Standard- abweichung (SA)	Mittelwert (MW)	Median (MED)	Signifikanz p
Zeitpunkt t1	2	23	4,311	11,43	11,00	0,559
Zeitpunkt t2	0	20	5,276	8,4	8,00	
Zeitpunkt t3	0	21	5,155	7,31	7,00	

**Tabelle 10: Fatigue nach der Epworth Sleeping Scale zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

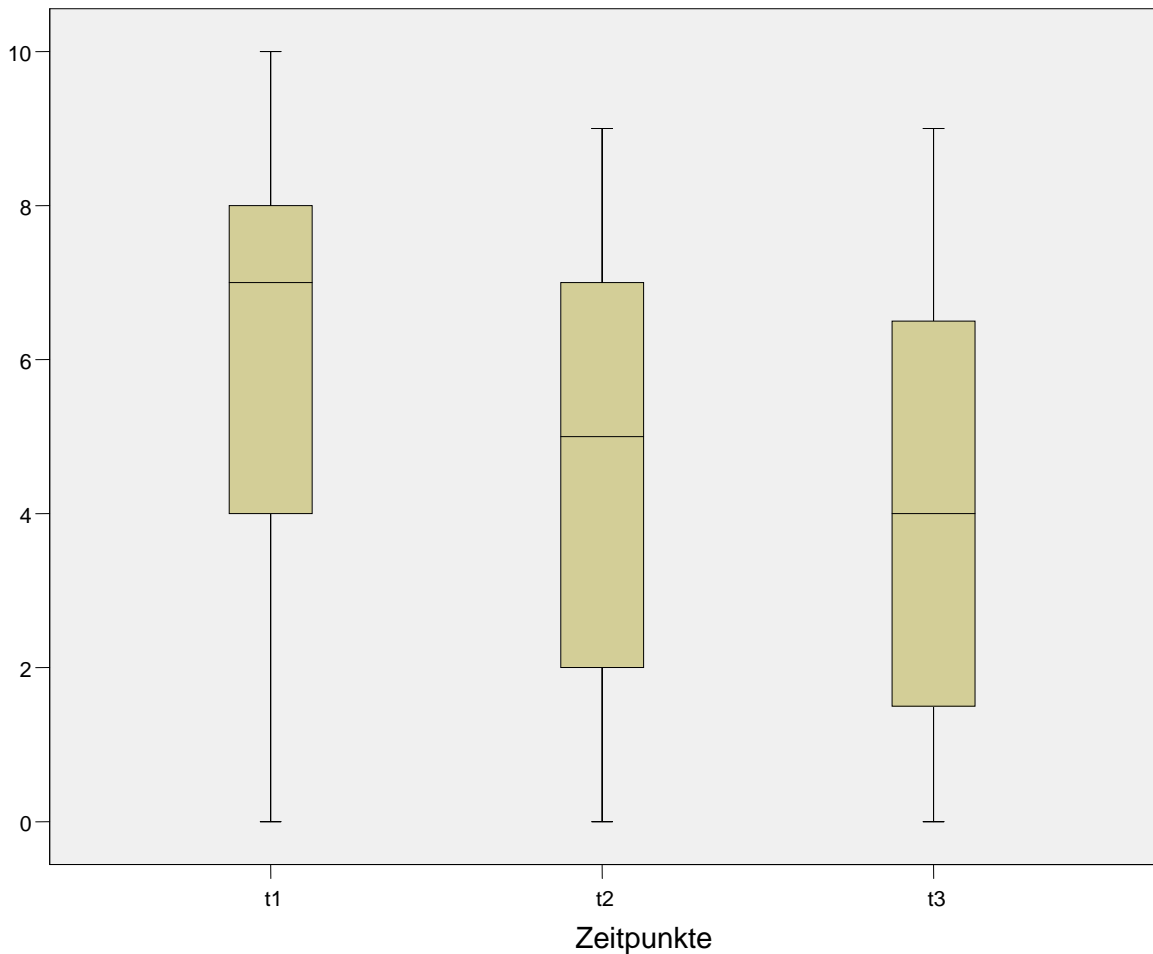
#### 4.4.3 Müdigkeit nach der Visuelle Analogskala (VAS)

Der gemittelte Ausgangswert der Müdigkeit aller Patienten liegt hier bei 6,00 und sinkt im Lauf der Untersuchung bis zum dritten Beobachtungszeitpunkt um 2,31 auf 3,69 mit einer Signifikanz von  $p = 0,005$  entsprechend einer Verbesserung der Müdigkeit unter Therapie über den gesamten Beobachtungszeitraum.

	Anzahl (n)	Minimum (MIN)	Maximum (MAX)	Standard- abweichung (SA)	Mittelwert (MW)	Median (MED)	Signifikanz p
Zeitpunkt t1	37	0	10	3,109	6,00	7	0,005
Zeitpunkt t2	35	0	10	2,763	4,47	5	
Zeitpunkt t3	29	0	9	2,804	3,69	4	

**Tabelle 11: Müdigkeit nach der Visuellen Analogskala zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

## Müdigkeit nach der Visuellen Analogskala (VAS)



**Abbildung 8: Boxplot-Darstellung der Müdigkeit nach der Visuellen Analogskala. Dargestellt werden die Mediane zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

## 4.5 Vigilanz nach d2-Test

### 4.5.1 Gesamtzahl (GZ)

Der gemittelte Wert der Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen steigt von 95,78 zum Zeitpunkt 1 auf 114,48 zum Zeitpunkt 2 bis auf 122,43 zum Zeitpunkt 3 an. Es lässt sich somit der Trend zu einer Verbesserung in der Anzahl der bearbeiteten Zeichen über den Untersuchungszeitraum beobachten. Mit  $p = 0,205$  besteht keine Signifikanz.

	Minimum (MIN)	Maximum (MAX)	Standard- abweichung (SA)	Mittelwert (MW)	Median (MED)	Signifikanz p
Zeitpunkt t1	0	36	50,689	95,78	97,50	0,205
Zeitpunkt t2	8	35	55,406	114,48	116,00	
Zeitpunkt t3	0	33	67,279	122,43	124,00	

**Tabelle 12: Gemittelte Werte der Gesamtzahl (GZ) aller bearbeiteten Zeichen im d2-Test zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

#### 4.5.2 Auslassungsfehler (F1)

Mit ansteigender Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen steigen auch die Mittelwerte der Zahl der Auslassungsfehler F1 zum Zeitpunkt 2. Zum Zeitpunkt 3 sinken diese jedoch wieder auf einen Wert, der niedriger ist als Zahl als das Ausgangsniveau zum Zeitpunkt 1. Ein statistisch signifikanter Trend lässt sich hier mit  $p = 0,839$  nicht beobachten.

	Minimum (MIN)	Maximum (MAX)	Standard- abweichung (SA)	Mittelwert (MW)	Median (MED)	Signifikanz p
Zeitpunkt t1	0	211	63,071	71,44	54,00	0,839
Zeitpunkt t2	4	225	66,926	75,10	41,00	
Zeitpunkt t3	0	221	73,793	64,04	25,00	

**Tabelle 13: Gemittelte Werte der Auslassungsfehler (F1) zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

### 4.5.3 Verwechslungsfehler (F2)

Die gemittelten Werte für die Verwechslungsfehler F2 zu den Zeitpunkten 2 und 3 sinken vom Ausgangswert 5,66 auf schließlich 3,57 zum Zeitpunkt 3. Auch hier ergibt sich mit  $p = 0,605$  keine statistische Signifikanz.

	Minimum (MIN)	Maximum (MAX)	Standard- abweichung (SA)	Mittelwert (MW)	Median (MED)	Signifikanz p
Zeitpunkt t1	0	43	8,979	5,66	2,50	0,605
Zeitpunkt t2	0	30	8,099	5,34	2,00	
Zeitpunkt t3	0	27	6,178	3,57	2,00	

**Tabelle 14: Gemittelte Werte der Verwechslungsfehler (F2) zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

### 4.5.4 Konzentrationsleistungswert KL (KL= GZ - F2)

Die Mittelwerte der Konzentrationsleistungswerte steigen vom mittleren Ausgangswert von 74,92 zum Zeitpunkt 1 um 9,79 auf 84,71 zum Zeitpunkt 2 und ein weiteres Mal um 9,54 auf den Mittelwert 94,28 zum Zeitpunkt 3. Bei einem p-Wert von 0,492 ist jedoch auch hier das geforderte Signifikanzniveau nicht erreicht.

	Minimum (MIN)	Maximum (MAX)	Standard- abweichung (SA)	Mittelwert (MW)	Median (MED)	Signifikanz p
Zeitpunkt t1	0	171	53,311	74,92	81,00	0,492
Zeitpunkt t2	0	208	64,262	84,71	83,00	
Zeitpunkt t3	0	233	78,127	94,28	92,00	
Gesamt	0	204	64,888	83,96	84,00	

**Tabelle 15: Mittelwerte der Konzentrationsleistungswerte (KL) zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

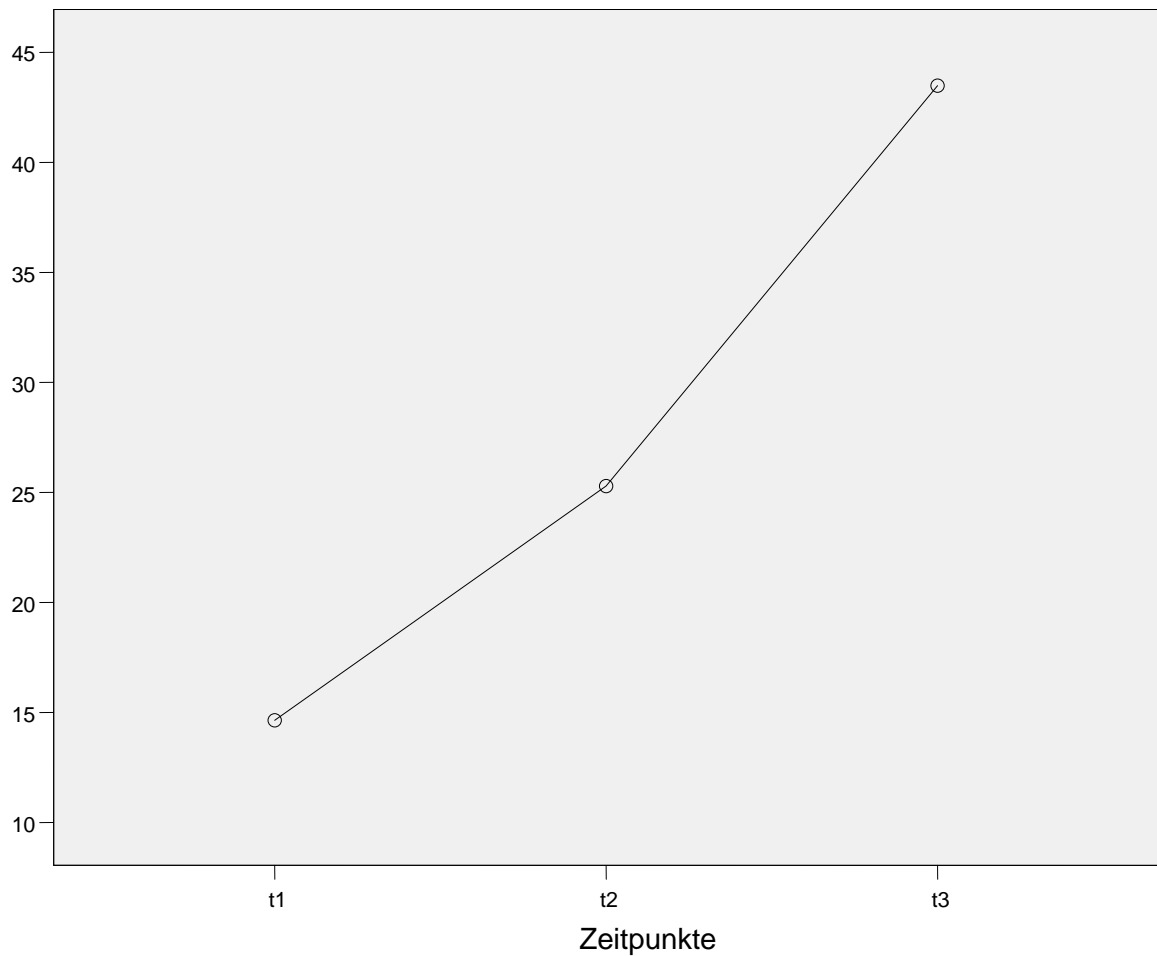
#### 4.5.5 Gesamtleistungswert (GZ – F)

Der Mittelwert des Gesamtleistungswertes verbessert sich vom Ausgangswert 14,64 über den Wert 25,29 zum Zeitpunkt 2 auf letztlich 43,48 zum Zeitpunkt 3. Eine statistische Signifikanz dieses Unterschiedes lässt sich mit  $p = 0,384$  nicht belegen.

	Minimum (MIN)	Maximum (MAX)	Standard- abweichung (SA)	Mittelwert (MW)	Median (MED)	Signifikanz p
Zeitpunkt t1	-124	142	68,574	14,64	0	0,384
Zeitpunkt t2	-154	178	84,066	25,29	0	
Zeitpunkt t3	-148	220	98,472	43,48	0	

**Tabelle 16: Gemittelte Werte der Gesamtleistungswerte (GZ-F) zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

Gesamtleistungswert [GZ – (F1+F2)]



**Abbildung 9: Lineare Darstellung der gemittelten Werte des Gesamtleistungswertes [GZ- F1 + F2] zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

#### 4.5.6 Zeilenabbruch

Die Anzahl der Zeilen, an der dieser Test jeweils abgebrochen wurde, veränderte sich im Verlauf der drei Zeitpunkte im Mittel nicht sehr stark. Zum Zeitpunkt 1 wurden im Durchschnitt knapp elf Zeilen bearbeitet, zu den Zeitpunkten 2 und 3 circa elfeinhalb Zeilen. Mit  $p = 0,872$  ist auch hier kein signifikanter Unterschied zu beobachten.



	Minimum (MIN)	Maximum (MAX)	Standard-abweichung (SA)	Mittelwert (MW)	Median (MED)	Signifikanz p
Zeitpunkt t1	0	14	4,509	10,94	14	0,872
Zeitpunkt t2	2	14	3,924	11,48	14	
Zeitpunkt t3	0	14	4,916	11,43	14	

**Tabelle 17: Mittelwerte der Zeilenanzahl, an denen der d2-Test jeweils beendet wurde, zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

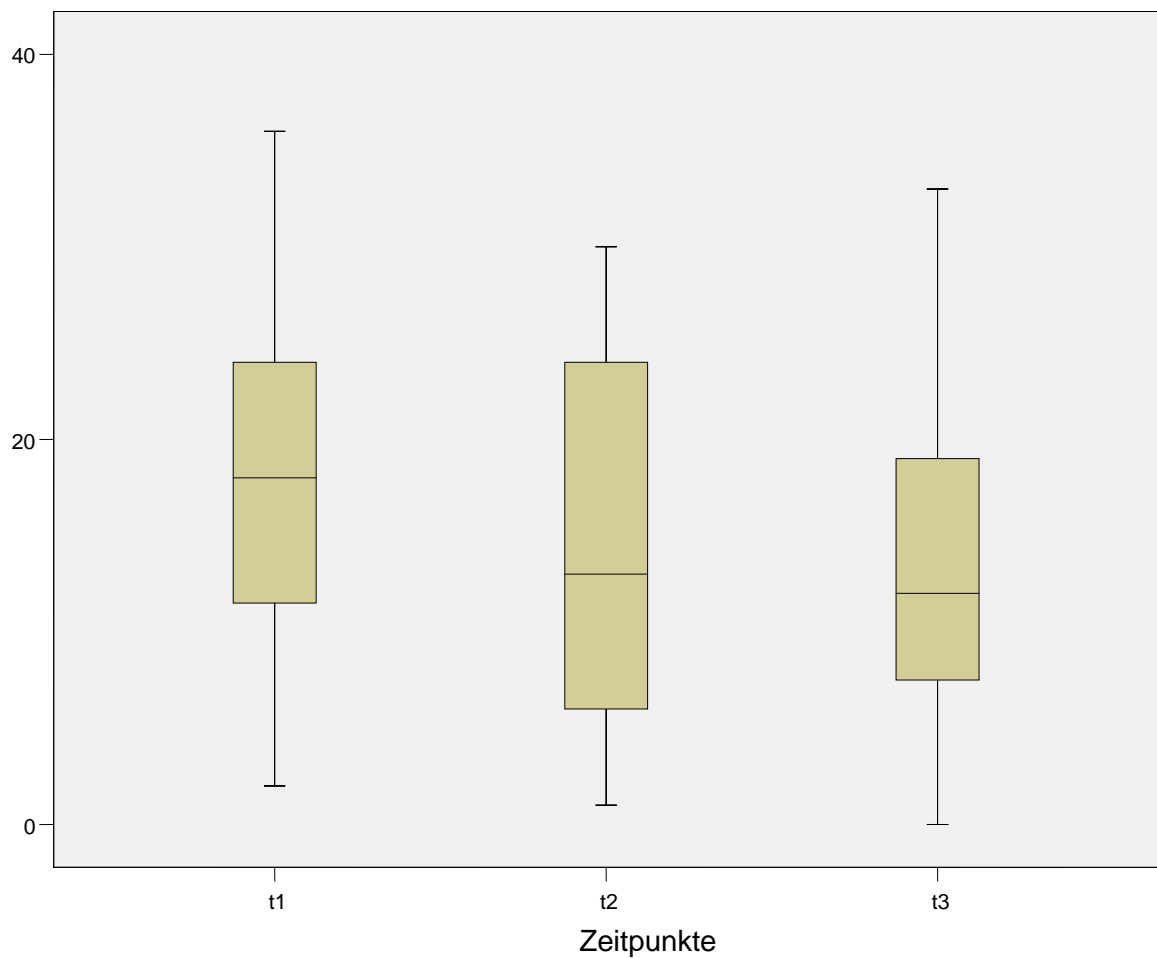
#### 4.6 Depression nach der Hamilton Depression Scale (HAMD)

Die gemittelten Werte der HAMD-Skala sinken zwar im Laufe der Untersuchung von Zeitpunkt 1 (18,78) bis zum Zeitpunkt 3 auf 14,69. Mit einem p-Wert von 0,224 lässt sich jedoch kein statistisch signifikanter Rückgang einer eventuell vorliegenden Depression feststellen.

	Minimum (MIN)	Maximum (MAX)	Standard-abweichung (SA)	Mittelwert (MW)	Median (MED)	Signifikanz p
Zeitpunkt t1	1	36	9,028	18,78	20,00	0,224
Zeitpunkt t2	1	35	9,989	16,43	18,00	
Zeitpunkt t3	0	33	9,784	14,69	14,00	

**Tabelle 18: Depression nach der Hamilton Depression Scale. Gemittelte Werte zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

## Hamilton Depression Scale



**Abbildung 10: Depression nach der Hamilton Depression Scale. Dargestellt werden die gemittelten Werte zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

#### 4.7 Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

In der Beurteilung des Allgemeinzustandes durch den Untersucher mittels ECOG lässt sich ein geringgradiger Trend zur Verbesserung feststellen. Entsprechend ist eine leicht abnehmende mittlere Punktzahl von initial 2,27 auf 2,05 zum Zeitpunkt 3 zu beobachten. Mit  $p = 0,530$  lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

	Minimum (MIN)	Maximum (MAX)	Standard- abweichung (SA)	Mittelwert (MW)	Median (MED)	Signifikanz p
Zeitpunkt t1	1	4	0,962	2,27	2	0,530
Zeitpunkt t2	1	4	0,876	2,07	2	
Zeitpunkt t3	1	4	0,844	2,05	2	

**Tabelle 19: Einschätzung des Allgemeinzustands der Patienten durch den Untersucher nach der Eastern Cooperative Oncology Group. Gezeigt werden die gemittelten Werte zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3.**

## 5. Diskussion

### 5.1 Modafinil als medikamentöse Therapieoption von Tumorfatigue?

Zentralnervöse Stimulanzen sind, wie bereits in verschiedenen klinischen Studien gezeigt werden konnte, in der Lage, Fatigue bei Patienten mit sowohl nicht-maligner als auch maligner Erkrankung zu vermindern (Bruera et al., 2003; Schwartz et al., 2002).

Die Wirksamkeit von Modafinil, einem Psychostimulans mit selektiver zerebraler Aktivität, belegte unter anderem die Studie von Czeisler et al. beim Schichtarbeiter-Syndrom (Czeisler et al., 2005). Kurz vor Beginn jeder Schicht erhielten 209 Patienten drei Monate lang 200 mg Modafinil oder ein Placebo. Unter der Einnahme von Modafinil fand eine signifikante Verbesserung gegenüber den Ausgangswerten der gemessenen Parameter und gegenüber dem Placebo statt. Während sich in der Modafinil-Gruppe die klinische Symptomatik der Fatigue bei 74 % der Schichtarbeiter zurückbildete, war dies unter Placebogabe nur bei 36 % der Fall ( $p < 0,0001$ ). Auch die Häufigkeit von Aufmerksamkeitsdefiziten wurde in der Modafinil-Gruppe signifikant verringert ( $p < 0,0001$ ). Die nächtliche Schlaflatenz-Zeit (Zeit zwischen Einschlafneigung und Schlafbeginn) verlängerte sich mit dem Medikament signifikant im Vergleich zum Placebo. Trotz der Vorteile klagten die Patienten aber weiter über starke Schläfrigkeit und eingeschränkte Leistungsfähigkeit, so dass hier die gemessenen Parameter von der subjektiven Einschätzung deutlich abwichen. Steigerungen der Tagesdosis auf 400 mg zeigten eine Zunahme an Nebenwirkungen wie Nervosität und Übelkeit, ein sicherer Beweis für einen zusätzlichen Nutzen unter gesteigerter Dosierung konnte jedoch nicht erbracht werden (Broughton et al., 1997).

Eine Verordnung bei anderen Krankheiten, wie zum Beispiel dem chronischen Erschöpfungssyndrom (CFS) oder einer Depression, geschieht im Off-Label-Use und wird von den Krankenkassen normalerweise nicht erstattet. Die Dosis, unter der sich die Symptome eines ADHS merklich bessern können, beträgt 100-300 mg Modafinil einmal täglich (Biederman et al., 2006; Rugino und Copley, 2001; Taylor und Russo, 2000). Für diese medikamentöse Therapie des ADHS liegt jedoch ebenfalls keine Zulassung vor.

Einige klinische Studien weisen daraufhin, dass Modafinil als unterstützende Behandlung auch die Müdigkeit von Patienten mit Multipler Sklerose, chronischem

Fatigue-Syndrom (Talbot et al., 2003; Zifko et al., 2002) sowie die Antriebsschwäche depressiver Patienten (Menza et al., 2000) lindern könnte. Ein positiver Effekt wird zudem bei der Parkinson-Erkrankung (Hoggl et al., 2002) und der Schizophrenie (Turner et al., 2004 b) diskutiert.

In Anbetracht der genannten Studienergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Effektivität von Modafinil zur Therapie der Fatigue ist zu erwarten, dass auch bei unter Fatigue leidenden Tumorpatienten eine Verbesserung der Symptomatik zu erzielen ist.

## **5.2 Studiendesign und Schwierigkeiten bei der Rekrutierung der Patienten**

Diese Studie ist als prospektive Observationsstudie konzipiert worden. Im Hinblick auf die schwer erkrankten Patienten mit zumeist deutlich fortgeschrittener Tumorerkrankung wurde auf eine Randomisierung und (Doppel-)Verblindung verzichtet. Grundsätzlich bedeutet dies eine Einschränkung der Aussagekraft, da eine randomisierte kontrollierte Studie in der medizinischen Forschung nachgewiesenermaßen das beste Studiendesign darstellt, um bei einer eindeutigen Fragestellung eine eindeutige Aussage zu erhalten und die Kausalität belegen zu können („Goldstandard“ beim Wirkungsnachweis von neuen Therapiemethoden). Nichtsdestoweniger gibt es Situationen, in denen randomisierte kontrollierte Studien „unnötig, ungeeignet, unmöglich oder ungenügend“ sind (Black, 1996).

Die Gründe für den Verzicht auf eine randomisierte kontrollierte Studie lagen hier vor allem in der ausgesprochen großen Schwierigkeit bei der Rekrutierung der Patienten. Einerseits fehlte die Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen. Viele Patienten fühlten sich ob der Schwere ihrer Erkrankung zu geschwächt, um die in dieser Studie zu bearbeitenden Aufgaben durchzuführen. Andere argumentierten gewissermaßen resigniert, sie seien zu krank und deshalb an einer Studienteilnahme nicht mehr interessiert. Hier stellt sich die Frage, ob der Anreiz für die Partizipation der Patienten an dieser Untersuchung adäquat und ob der zu erwartende Nutzen für die Patienten groß genug gewesen war. Möglicherweise ist die Bereitschaft zur Teilnahme an einer Studie mit eher „harten“ Endpunkten (Mortalität, Morbidität), wie dies zum Beispiel im Rahmen (palliativer) Chemotherapien denkbar ist, eher vorhanden.

Wieder andere befürchteten das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen von Modafinil. Andererseits gab es organisatorische Gründe, die die Umsetzung der Idee einer randomisierten kontrollierten Studie erschwerten beziehungsweise unmöglich machten: Viele Patienten waren lediglich ambulant an die Schmerzambulanz des Universitätsklinikums Bonn angebunden und kamen aus dem weiteren Umkreis der Stadt. Eine Aufstellung von verschiedenen Patientengruppen zum Zweck der Randomisierung hätte sich angesichts des labilen Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer kaum realisieren lassen, zumal ihre Erkrankung und deren Therapie mitunter einen stationären Krankenhausaufenthalt - auch in anderen Kliniken - erforderte.

Ähnliche Probleme bei der Durchführung klinischer Studien, insbesondere bei einem schwerkranken, teilweise palliativen Patientenkollektiv, sind kein Einzelfall und können trotz sorgfältiger Planung auftreten. So kann es passieren, dass sich Studien im Bereich der Palliativmedizin beispielsweise wegen zu geringer Fallzahlen letztlich als nicht durchführbar herausstellen (Sinnott, 2002).

Auch wenn die vorliegende Studie nicht dem Goldstandard, das heißt einer randomisierten kontrollierten Studie entspricht, ist deren Durchführung dennoch sinnvoll, zum Beispiel im Sinne einer Pilotstudie. So lässt sich auf Basis der Beobachtungsstudien, wenn auch mit Einschränkungen, ableiten, welcher Nutzen von Therapieprinzipien, die in randomisierten kontrollierten Studien validiert wurden, in der Versorgungsrealität zu erreichen ist. Randomisierten kontrollierten Studien obliegt der Anspruch, jegliche Störfaktoren zu reduzieren und möglichst auszuschalten. Ferner unterliegen sowohl teilnehmende Ärzte und Studienzentren als auch Patienten bestimmten Selektionsmechanismen. Studien dieser Art, die häufig an wissenschaftlichen aktiven medizinischen Zentren und sehr viel seltener in kleinen Kliniken oder ambulanten Versorgungseinrichtungen durchgeführt werden, könnten sich möglicherweise insofern als problematisch herausstellen, als dass sie sich von der Realität der medizinischen Versorgung in weniger spezialisierten Einrichtungen unterscheiden.

Dies führt zum Beispiel zu der Frage, ob das Ergebnis der zu überprüfenden Therapie auf Patienten, die für die Studienteilnahme nicht geeignet waren, übertragen werden kann.

Bei einer vergleichbaren Fragestellung ist nachgewiesenermaßen die parallele Durchführung von verschiedenen Studientypen besonders aussagekräftig. Ferner gibt es Stimmen in der Literatur, die davor warnen, „evidence-based medicine“ aus-

schließlich oder einseitig an die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zu knüpfen (Feinstein und Horwitz, 1997; Sackett et al., 1996; Sehon und Stanley, 2003).

Mittlerweile sind größere randomisierte Studien zur Therapie der Fatigue bei Tumorpatienten mit Modafinil vorhanden (Blackhall et al., 2009; Morrow, 2008; Spathis et al., 2009).

Dementsprechend sollten in dieser ergänzenden Studie auch „weiche“, das heißt patienten- und praxisrelevante Endpunkte im Sinne der Versorgungsforschung wie Lebensqualität, Nebenwirkungen und Compliance Beachtung finden.

Bezüglich einer regelmäßigen Tabletteneinnahme wurde in vorliegender Studie auf eine gute Compliance der Patienten vertraut. Die Tabletten wurden nicht durch klinisches Pflegepersonal verabreicht, sondern die meisten Patienten nahmen das Medikament selbständig zu Hause ein.

Aus organisatorischen Gründen wurde der dritte Zeitpunkt individuell mit dem jeweiligen Patienten vereinbart. Dies hatte einerseits zum Ziel, durch flexiblere Termine die Fallzahl derjenigen Patienten zu erhöhen, die die Untersuchung vollenden wollten und konnten. Andererseits wurde versucht, den Studienzeitraum in einigen Fällen auf maximal drei Monate zu strecken, um durch die längere Studiendauer eine mögliche Übertragbarkeit auf die Situation einer längerfristigen Versorgung chronisch kranker Patienten aufzuzeigen.

### **5.3 Studienkollektiv**

#### **a) Einschluss-, Ausschluss- und Abbruchkriterien**

Voraussetzungen für die Teilnahme an dieser Studie waren die Erkrankung an einem malignen Tumor, die Versorgung mit einer Schmerztherapie WHO Stufe II oder III sowie eine subjektiv empfundene signifikante Müdigkeit des Patienten. Die diagnostischen Kriterien der International Classification of Disease (ICD) für die Diagnose „Fatigue“ wurden hier wie auch in anderen Studien berücksichtigt, jedoch nicht zwangsläufig anhand aller der im folgenden genannten Unterpunkte angewandt. Entsprechend der ICD-Kriterien müssen zur Diagnosestellung von Fatigue mindestens sechs der elf nachfolgend aufgelisteten Aussagen erfüllt sein (Cella et al., 1998; Stasi et al., 2003).

1. Müdigkeit, Energiemangel oder inadäquat gesteigertes Ruhebedürfnis
2. Gefühl der generalisierten Schwäche oder Gliederschwere
3. Verminderung von Konzentration und Aufmerksamkeit
4. Mangel an Motivation oder Interesse, den normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen
5. Gestörtes Schlafmuster (Schlaflosigkeit oder übermäßiges Schlafbedürfnis)
6. Erleben des Schlafes als wenig erholsam
7. Gefühl, sich zu jeder Aktivität zwingen zu müssen
8. Ausgeprägte emotionale Reaktion auf die empfundene Erschöpfung wie Niedergeschlagenheit, Frustration, Reizbarkeit
9. Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltags
10. Störungen des Kurzzeitgedächtnisses
11. Nach körperlicher Anstrengung mehrere Stunden andauerndes Unwohlsein.

In vorliegender Untersuchung war die Äußerung des Patienten, subjektiv unter signifikanter Müdigkeit gemäß Aussage eins zu leiden, ausreichend.

Zu berücksichtigen gilt weiterhin, dass sich diese Diagnosekriterien unter laufender Entwicklung befinden.

Nach oben beschriebener Definition von Cella (vgl. Unterpunkt 2.1.2) wurde in Studien zu Tumorerkrankungen mit unterschiedlichem Studienkollektiv bei annähernd 10 bis 26 % der Studienteilnehmer Tumorfatigue diagnostiziert (Andrykowski et al., 2005; Murphy et al., 2006).

Insgesamt ist allerdings die genaue Häufigkeit des Auftretens von Tumorfatigue schwer zu erfassen. Je nach Tumorart, Tumorausbreitung und Therapiemodalität variiert die Häufigkeit der Fatigue von 40-100 % (Mock et al., 2000).

Es überrascht nicht, dass die Prävalenz von Tumorfatigue umso niedriger ist, je strenger die diagnostischen Kriterien festgelegt werden (Andrykowski et al., 2005; Forlenza et al., 2005). So konnten Morrow et al. (2010) mit 641 Patienten ein relativ großes Untersuchungskollektiv rekrutieren, wobei es in dieser Studie genügte, wenn die Probanden mit variabler Tumorerkrankung während einer Chemotherapie eine subjektive Müdigkeit >1 auf einer Visuellen Analogskala von null bis zehn angaben.



Eine Ursache für die divergierenden Angaben über die Häufigkeit der Tumorfatigue könnte in der Fluktuation des Symptoms während der Erkrankung liegen. Es ist anzunehmen, dass die Müdigkeit im Allgemeinen kurz nach einer Chemotherapie stärker ist, wenn durch deren Toxizität die Hämatopoese beeinträchtigt ist (sogenannter Nadir, Zeitpunkt der niedrigsten Zellzahl 10-14 Tage nach Zyklusende). Fatigue wird auf diese Weise oftmals als zyklisches Phänomen wahrgenommen.

Ferner reflektiert die umfangreiche Spannweite der oben genannten Schätzungen zusätzlich die variablen diagnostischen Kriterien. Beispielsweise bestand eine der ersten Studien aus einem telefonischen Interview mit 419 Tumorpatienten. Eine positive Antwort auf die Frage, ob sich der jeweilige Patient müde fühle, reichte als Feststellung für Fatigue aus (Vogelzang et al., 1997).

Manche Studien verwendeten Fatigue-Scoresysteme wie die Brief Fatigue Inventory, in denen als Einschlusskriterium eine bestimmte Punktzahl erreicht werden musste (Kohli et al., 2009).

In Anlehnung an die Definition des Fatigue-Syndroms wurden andere mögliche offensichtliche und therapierbare pathophysiologische Ursachen für die geäußerte Symptomatik wie beispielsweise Anämie, Hyperkalzämie oder Hypoparathyreoidismus in der Untersuchung zur Wirksamkeit von Modafinil zur Behandlung der Tumorfatigue im Vorfeld ausgeschlossen.

Die vollständige Datenlage der vorliegenden Untersuchung besteht letztlich aus den Ergebnissen von neunundzwanzig Patienten, was einer relativ kleinen Fallzahl entspricht, die vor allem auf die schwierige Rekrutierung zurückzuführen ist. Gründe für einen Abbruch nach Einwilligung in die Studienteilnahme lagen insbesondere im Fortschreiten der Tumorerkrankung. Ein Patient verstarb vor dem dritten Untersuchungszeitpunkt. Ein weiterer Grund, weswegen manche Patienten die Fortsetzung der Studie ablehnten, lag in den Nebenwirkungen von Modafinil. Kopfschmerzen und Nervosität werden auch vom Hersteller als sehr häufige Nebenwirkung aufgelistet. Zweimal trat eine dermatologische Reaktion im Sinne eines jeweils lokal begrenzten leicht juckenden Hautausschlags auf. In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist die Tatsache, dass der Hersteller im Verlauf der Studie über neue Warnhinweise in der Produktinformation zu unerwünschten Nebenwirkungen durch Modafinil informierte, da diese erst nachträglich bekannt wurden. So können schwere Hautaus-

schläge ein bis fünf Wochen nach Beginn der Behandlung bei Erwachsenen und Kindern auftreten. Hieraus ergab sich die Empfehlung, die Einnahme von Modafinil bei den ersten Anzeichen eines Hautausschlags zu beenden, es sei denn, der Ausschlag steht mit Sicherheit nicht im Zusammenhang mit der Modafinil-Medikation. Da in der vorliegenden Untersuchung dieser Umstand nicht ausgeschlossen werden konnte, wurden die zwei betroffenen Patienten von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wird nach aktueller Studienlage Modafinil jedoch besser toleriert als herkömmliche Stimulanzien wie Methylphenidat (Cooper et al., 2009; Spathis et al., 2009). Auch in der vorliegenden Studie waren die unerwünschten Nebenwirkungen von Modafinil in ihrer Ausprägung eher mild und folglich ohne wesentliche Nachteile für die Patienten. Insbesondere kam es zu keinem Zeitpunkt zu einer Gefährdung der Vitalfunktionen. Die weitgehend gute Verträglichkeit von Modafinil wurde bei Tumorkranken in einer offenen Studie von Blackhall et al. bestätigt, in der die Sicherheit und Effektivität dieses Medikaments untersucht wurde (Blackhall et al., 2009). Siebenundzwanzig Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, neunzehn Patienten vollendeten diese. In den ersten zwei Wochen erhielten die Untersuchungsteilnehmer 100 mg Modafinil, was in den darauf folgenden Wochen auf 200 mg pro Tag gesteigert wurde. Das Ausmaß der Fatigue wurde an zwei Zeitpunkten gemessen. Es zeigte sich neben einer guten Verträglichkeit und Wirksamkeit ebenso eine Verbesserung hinsichtlich Stimmung, Lebensqualität und funktionellen Fähigkeiten der Patienten.

### **b) Demographische und allgemeinmedizinische Daten**

Bezüglich der Altersverteilung unterscheidet sich die vorliegende Studie nicht wesentlich von vergleichbaren Studien mit ähnlicher Zielsetzung (Blackhall et al., 2009; Kohli et al., 2009). Ein Großteil der Patienten war über fünfundfünfzig Jahre alt. Auch das ausgewogene Geschlechterverhältnis entspricht praktisch anderen Studien aus dem Bereich der Tumorfatiguerforschung. Ausnahmen hiervon bilden natürlich Studien, an denen ausschließlich Patientinnen mit Brustkrebs teilnahmen (Blackhall et al., 2009; Kohli et al., 2009).

Die Studienteilnehmer in vorliegender Studie litten, wie in vergleichbaren Studien über Tumorfatigue, unter verschiedenen Tumorarten (Feyer et al., 2008; Morrow, 2008), wobei sich hier die Tumorarten Prostata-, Pharynx- und Pankreaskarzinom

sowie das Maligne Melanom in der Häufigkeit des Auftretens relativ ausgeglichen zeigen.

Die Art des Tumors ist insofern interessant, als dass erste Daten aus Longitudinalstudien im Hinblick auf Patienten mit chronischer Fatigue zeigen, dass bestimmte Tumorentitäten anscheinend stärker bzw. schwächer mit der Entstehung von Fatigue assoziiert sind. Beispielsweise konnte bislang bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindesalter keine chronifizierte Fatigue nachgewiesen werden (Langeveld et al., 2003).

Daher wäre ein homogenes Patientenkollektiv bezüglich der Tumorart durchaus wünschenswert gewesen, konnte jedoch aus den oben genannten Gründen nicht umgesetzt werden.

Fast alle Studienteilnehmer hatten sich entweder im Vorfeld einer tumorspezifischen Therapie im Sinne einer Chemo- oder Strahlentherapie unterzogen oder durchliefen eine solche während der Untersuchung.

Therapie-bedingte Tumorfatigue stellte sowohl im Hinblick auf physische als auch kognitive Funktionen für die meisten Tumorpatienten ein signifikantes Problem dar. Wie in anderen Studien gezeigt, kann speziell diese Symptomatik als ein potentiell Therapie-limitierender Faktor wirken (Capuron et al., 2000).

Bei Patienten mit Radiatio ist Fatigue eine insgesamt sehr häufige Nebenwirkung. In Abhängigkeit von der bestrahlten Lokalisation besteht ein direkter (z.B. bei kranialer Bestrahlung ein Radiatio-induziertes Ödem, bezeichnet als sogenanntes „Somnolenz-Syndrom“) oder indirekter Effekt [z.B. bei Beckenbodenbestrahlung mit konsekutiv ausgeprägter Diarrhoe und Verschlimmerung der Fatigue (Wang et al., 2001); Hypothyreose als Konsequenz einer Halsbestrahlung (Jereczek-Fossa et al., 2007)].

In der Regel besteht das Fatigue-Syndrom in unterschiedlicher Ausprägung bereits vor der Strahlentherapie. Unter der Strahlentherapie nimmt es aber im Allgemeinen mit der Dauer der Behandlung und den auftretenden Nebenwirkungen zu.

Während supportive Verfahren bereits als unverzichtbare Bestandteile der Tumorthherapie gelten und oft erst die Eskalation beispielsweise der Strahlentherapie ermöglichen, wird das Fatigue-Syndrom häufig nicht erkannt oder im Behandlungskonzept nur ungenügend berücksichtigt.

Ähnlich ist es bei den chemotherapeutischen Behandlungsverfahren, während dessen Verlauf ein Progress der Fatigue zu verzeichnen ist (Wang et al., 2001).

Langzeiteffekte von Chemotherapien sind möglicherweise ebenso für Fatigue verantwortlich. Anzuführen sind der Sunitinib-induzierte Hypothyreoidismus, chronische Herzinsuffizienz oder die Bleomycin-induzierte pulmonale Dysfunktion. Konventionelle Chemotherapeutika, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden können (Methotrexat, Ifosfamid, Cisplatin, Vincristin), können auf neurotoxischem Weg Fatigue verursachen. Die am stärksten mit Fatigue assoziierten Substanzen sind Cetuximab und Thalidomid (80-90 %), gefolgt von Lenalidomid, Imatinib, Sunitinib, Sorafenib (30-50 %).

Auf eine detaillierte Auflistung der Chemotherapeutika oder Bestrahlungslokalisationen wurde wegen mangelnder Aussagekraft bei dieser kleinen Population verzichtet, obwohl diese Ätiologien von Interesse gewesen wären.

Bei allen Patienten wurde Opioidart und -dosis dokumentiert. Aufgrund dessen, dass alle Patienten sowohl unter einer malignen Tumorerkrankung litten als auch eine starke Schmerztherapie erhielten, ist die Genese der Fatigue, wie auch bei anderen unter Fatigue leidenden Tumorpatienten, nicht eindeutig. Eine Schmerztherapie mit Opioiden bewirkt zwar - im Idealfall - eine ausreichende Schmerzreduktion, führt jedoch häufig zu den für Morphin typischen Nebenwirkungen wie die Sedierung, wobei diesbezüglich nicht bei jedem Patienten Toleranz eintritt. Dies kann unter anderem an einer Erhöhung der Opioiddosis bei nur schwer beherrschbaren Schmerzen liegen.

Ob das gewählte Einschlusskriterium der Opioidmedikation allerdings tatsächlich repräsentativ für das Patientengut in deutschen Kliniken und Praxen ist oder vielmehr nur die Realität der spezialisierten Schmerzambulanz eines Universitätsklinikums widerspiegelt, bleibt zu hinterfragen.

Insbesondere ist nicht auszuschließen, dass die Daten einen Bias enthalten, da spezialisierte schmerztherapeutische Einrichtungen, wie die Prüfstelle dieser Untersuchung, tendenziell eher höhere Opioiddosen verschreiben. Dies kann konsekutiv eine erhöhte Inzidenz der Opioidnebenwirkung „Sedierung“ bedingen.

Im Gegensatz dazu weisen einige Untersuchungen auf eine massive Unterversorgung der Schmerzmittelmedikation hin, auch wenn für die Bundesrepublik Deutschland speziell keine exakten Daten existieren. In einer älteren groß angelegten Untersuchung bekamen von 16.630 Patienten mit einer Tumorerkrankung im Endstadium

weniger als zwei Prozent Schmerzmittel der WHO Stufe III, so dass hier letztlich davon ausgegangen werden musste, dass die meisten Tumorpatienten nicht schmerzfrei waren und auch unter Schmerzen verstarben (Cleeland, 1998). Bei Arztbefragungen werden als Hinderungsgründe für eine effiziente Schmerztherapie mit stark wirksamen Opioiden neben gesetzlichen Reglementierungen durch die Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) eine mangelnde Ausbildung der Ärzte, Unsicherheiten im Therapieregime und eine unzureichende Kommunikation über den Schmerz im Arzt-Patienten-Gespräch angegeben.

Die Unterversorgung mit starken Schmerzmitteln könnte zu der Annahme verleiten, dass Fatigue seltener auftritt. Dies ist jedoch keineswegs der Fall. Denn auch durch starke Schmerzen kann Fatigue hervorgerufen werden, was einmal mehr die Vielfältigkeit der Ursachen dieses Syndroms aufzeigt.

Zusammenfassend sind unter wissenschaftlichen Perspektiven möglichst homogene Patientengruppen anzustreben, auch wenn dadurch klar definierte Therapiekonzepte von dem eher pragmatischen Vorgehen in der allgemeinen medizinischen Versorgung abweichen können.

Von daher ist hier die Inhomogenität des Patientenguts insbesondere bezüglich der Therapieform und der Tumorentität kritisch zu betrachten, da der Einfluss dieser beiden Variablen auf die Entstehung von Fatigue in verschiedenen Studien belegt wurde. Das in diversen Punkten eher inhomogene Patientenkollektiv wurde jedoch zugunsten einer vergleichsweise höheren Fallzahl in Anbetracht der ohnehin schwierigen Patientenrekrutierung in Kauf genommen.

## **5.4 Tests und Ergebnisse**

Insgesamt lässt sich festhalten, dass alle sechs in der vorliegenden Untersuchung eingesetzten Messinstrumente standardisierte, reliable und validierte sowie klinisch gut erprobte Testverfahren mit einfacher Durchführung sind. Bei allen Patienten war die aktive Mitarbeit in den Selbsteinschätzungstests erforderlich.

Allgemein kritisch anzumerken ist, dass zirkadiane Schwankungen im Schlaf-Wach-Rhythmus (z.B. Testtermin vormittags oder nachmittags) der Patienten nicht berücksichtigt wurden.

### 5.4.1 Fatigue

Die Fatigue Severity Scale (FSS) ist eine der am häufigsten benutzten Selbsteinschätzungsfragebögen zur Messung von Fatigue und wurde von Krupp et al. 1998 validiert. Die FSS wurde auch in einigen Studien zur Messung von Tumorfatigue verwendet.

Eine aktuelle Re-Evaluation der Validität dieser Fatigue-Skala mit einem sehr großen Patientenkollektiv zeigt, dass die FSS ein einfaches und reliables Messinstrument zur Einschätzung der Fatigue für den klinischen und Forschungsgebrauch ist (Krupp et al., 1989; Valko et al., 2008).

Die Visuelle Analog Skala (VAS) ist eine Selbsteinschätzungsskala von null bis zehn zur Beurteilung von Schmerzen, wird jedoch auch für andere Symptome, wie zum Beispiel für Fatigue verwendet. Die Skala verlangt vom Patienten, die Intensität des Müdigkeitsempfindens zu bewerten und hat somit einen hohen Grad an Gültigkeit. Bezüglich der Bewertung von Schmerzen zeigt die VAS eine gute Reliabilität (Ferraz et al., 1990).

Problematisch scheint gleichwohl, dass eindimensionale Skalen die jeweiligen Symptome als einfaches Phänomen darstellen, da nicht nur das Empfinden von „Schmerzen“ das Ergebnis der Integration verschiedener Faktoren ist.

In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich eine signifikante Verbesserung der Fatigue unter der Therapie mit Modafinil in zwei validen Messinstrumenten, und zwar in der Fatigue Severity Scale (FSS) und der Visuellen Analog Skala (VAS).

Dieses Ergebnis stimmt mit der Aussage mehrerer Studien überein, die aufzeigen, dass eine Medikation mit Modafinil vor allem bei Patienten mit schwerer Fatigue ein sinnvoller Behandlungsansatz sein kann (Cooper et al., 2009; Kohli et al., 2009).

In diesem Zusammenhang konnte die Wirksamkeit von Modafinil in einer Studie von Blackhall et al. belegt werden. Untersucht wurden dort Dosierungen von 100-200 mg Modafinil (Blackhall et al., 2009).

Im Gegensatz dazu beträgt die durchschnittlich eingenommene Modafinildosis in der vorliegenden Studie „nur“ knapp 85 mg. Vom Hersteller empfohlen und in vielen anderen Studien mit unterschiedlichen Erkrankungen verwendet werden mindestens

100-200 mg, so dass möglicherweise schon eine niedrige Dosis zur Behandlung der Tumorfatigue ausreichend ist.

Es ist jedoch aufgrund der fehlenden Placebo-Kontrolle nicht gänzlich auszuschließen, dass der beobachtete Benefit zumindest anteilig auch aus einem Placebo-Effekt resultieren könnte.

Weiterhin denkbar ist, dass die im Studienverlauf verminderte Fatigue zum Teil auf den regelmäßigen persönlichen Kontakt von Patient zu Studienassistentin zurückzuführen ist. Die Befragungen zu den jeweiligen Zeitpunkten dauerten wegen der verschiedenen und ausführlichen Testverfahren relativ lange. Viele Patienten waren aufgrund ihrer Erkrankung in ihrem sozialen Leben sehr eingeschränkt, so dass sie sich merklich auf den Austausch während der Besuche freuten.

Im Einklang hiermit steht die Zufriedenheit mit der Therapie, die wie die Müdigkeit mittels einer visuellen Analogskala erfragt wurde und die im Untersuchungsverlauf tendenziell anstieg.

Der Aspekt der „Zuwendung“ wurde auch in den Beobachtungen einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Untersuchung über die Wirksamkeit von Methylphenidat bei Tumorfatigue thematisiert. Hier nahmen die Patienten über sieben Tage entweder Placebo oder 5 mg Methylphenidat alle zwei Stunden je nach Bedarf ein, jedoch nicht mehr als insgesamt vier Kapseln pro Tag. Zur Einschätzung des Verlaufs der Fatigue notierten die Patienten täglich die Intensität der Fatigue. Zusätzlich wurden sie an jedem Tag von der Studienassistentin telefonisch nach Toxizität und Fatigue-Level befragt. Sowohl die Patienten im Methylphenidat- als auch diejenigen im Placeboarm wiesen eine signifikante Verbesserung ihrer Fatiguesymptomatik (Bruera et al., 2006).

Die Epworth Sleeping Scale (ESS) wurde im Jahr 1991 von Murray Johns vom Epworth Hospitals in Melbourne, Australien als kurzer Fragebogen zur Messung von Tagesschläfrigkeit eingeführt, um damit zur Diagnosestellung von Schlafstörungen beizutragen (Johns, 1991).

Validiert wurde die ESS zuerst bei obstruktiver Schlafapnoe zur Messung von exzessiver Tagesschläfrigkeit. Der Test wurde dazu nach erfolgter Therapie (z.B. CPAP-Beatmung) wiederholt, um die Verbesserung von Symptomen zu dokumentieren (Hardinge et al., 1995). Bei Narkolepsie zeigt die ESS eine hohe Spezifität und Sensitivität (Johns, 2000).

Das Ergebnis der Epworth Sleeping Scale, die in der vorliegenden Studie als drittes Testverfahren zur Evaluierung von Fatigue eingesetzt wurde, zeigt ein zu den anderen beiden Testverfahren diskrepantes Ergebnis. Hier kommt es nämlich zu einer Verschlechterung der Fatigue zum Zeitpunkt t2, um dann wieder zum Zeitpunkt t3 auf das Ausgangsniveau anzusteigen. Ein Erklärungsansatz des initialen Anstiegs der Schläfrigkeit könnte in der Tumorprogression der jeweiligen Patienten liegen, das danach folgende Nachlassen der Schläfrigkeit dann wiederum in der Tatsache, dass die sehr kranken Patienten vorzeitig die Studie abgebrochen haben und in die Auswertung nicht mehr mit einbezogen wurden.

### **5.4.2 Vigilanz**

Der d2-Test misst Tempo und Sorgfalt des Arbeitsverhaltens bei der Unterscheidung ähnlicher visueller Reize und ermöglicht damit eine Beurteilung individueller Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen. Hinsichtlich der internen Konsistenz erweist sich der d2 in vielen Untersuchungen als hoch reliabel. Auch der Konzentrationsleistungswert wurde in der 8. Auflage als hoch reliabel und verfälschungssicher bezeichnet.

Dennoch kann es als Lerneffekt bei häufigeren Testwiederholungen zur Leistungsverbesserung der Probanden kommen. Auch können potentielle Nachteile in der Abhängigkeit von der Tagesform der jeweiligen Teilnehmer liegen.

Auch die Validität dieses Testverfahrens ist durch zahlreiche Untersuchungen belegt. Zudem ist fast die Hälfte der Handanweisung der Validität des Verfahrens gewidmet (Brickenkamp, 2002). Die Basis für eine sachgerechte Interpretation ist somit gegeben.

Viele Patienten empfanden den d2-Test in ihrer Situation als sehr anstrengend und hatten mit Fortschreiten ihrer Erkrankung Mühe diesen auszuführen. Von daher wurde zu Beginn der Untersuchung als Zwischenlösung vereinbart, dass so viele Zeilen wie eben möglich bearbeitet werden sollten. Die Zahl der durchschnittlich bearbeiteten Zeilen stieg im Verlauf bis zum Ende der Untersuchung um lediglich eine halbe Zeile. Tendenziell zeigt sich, wenn auch ohne Signifikanz, in allen im d2-Test erfassten Parametern eine Verbesserung.

Der Anstieg des Konzentrationsleistungswertes bedeutet, dass die Patienten mehr Zeichen bearbeitet haben und dass sie schneller und trotzdem mindestens ebenso



genau gearbeitet haben, also weniger Verwechslungsfehler pro bearbeiteter Zeichen gemacht haben.

Die Verbesserungen der Parameter des Gesamtleistungs- und des Konzentrationsleistungswerts lassen sich am ehesten einem Trainingseffekt zuschreiben, welcher auch in anderen Studien nachgewiesen werden konnte, in denen es nach mehrmaliger Testdurchführung zu Verbesserungen kam (Liepert et al, 2004).

Verbesserungen der Aufmerksamkeit, insbesondere der Fehlerreduktion unter Einnahme von Modafinil, zeigen mehrere aktuelle Studien, die jedoch nicht den d2-Test als Testverfahren wählten, sondern den Continuous Performance Test (CPT-AX) sowie einen dreidimensionalen Verschiebetest (Cantab Tests/IDED) (Gill et al., 2006; Turner et al, 2004 a).

Ein direkter Vergleich wird sowohl durch die unterschiedlichen gewählten Testverfahren als auch durch die Tatsache, dass in beiden Studien die untersuchten Patienten an anderen Erkrankungen litten (Schizophrenie und Schichtarbeitersyndrom), deutlich erschwert.

### **5.4.3 Depression**

Depression ist wie Fatigue ein verbreitetes psychisches Gesundheitsproblem, das sehr häufig in der palliativen Medizin auftritt und das wie Fatigue bisher als schlecht verstanden, unterdiagnostiziert und unterbehandelt einzuordnen ist (Sharpe et al., 2004).

Aufgrund dessen, dass sich Symptome wie Antriebsmangel, Schlafstörungen, verminderte Aufmerksamkeit, Konzentrations- Interessenverlust, Angst und Anspannung in Fatigue und Depression überschneiden, kann es im Detail schwierig sein, die Ursache der abgefragten Symptome mit Sicherheit zu erschließen.

Die Hamilton Depression Scale (HAMD) ist die weltweit am häufigsten verwendete relative kurze und ökonomische Depressionsskala mit etablierter Schweregradeinteilung und wurde aufgrund klinischer Erfahrungen mit depressiven Patienten entwickelt (Hamilton, 1960). Bei instruktionsgerechtem Gebrauch ist der Test leicht erlernbar und reliabel, wobei die Qualität des Ratings entscheidend vom Untersucher abhängt. Alle durch dieses Instrument erfassten Symptome gehören zum klinischen Bild der Depression. Das Spektrum diesbezüglich ist relativ breit, wodurch inhaltliche Validität

gegeben ist. Aus zahlreichen klinischen Studien stammen weitere Hinweise zur Validität und Reliabilität. Dies zeigt sich zum Beispiel in einer aktuellen Untersuchung von Olden et al. (2009) bei 422 Patienten mit terminaler Krebserkrankung.

Eine Besserung der subjektiven Befindlichkeit des Patienten wird bei der HAMD durch ein Absinken der Gesamtwerte im Verlauf der jeweiligen Behandlung abgebildet.

Durch die ausschließliche Anwendung des HAMD in dieser Studie konnte keine gesicherte Aussage über eine gegebenenfalls vorliegende (reaktive) Depression getroffen werden, auch wenn der insgesamt gemittelte Ausgangswert aller Probanden zum Zeitpunkt t1 als milde bis mittelschwere Depression interpretiert werden kann.

Vielmehr diene der HAMD hier aufgrund der Tatsache, dass Fatigue und Depression in vielerlei Hinsicht positiv miteinander korrelieren (Kim et al., 2008), dazu, eine grobe Einschätzung der Stimmungslage der Untersuchungsteilnehmer im Verlauf der Therapie mit Modafinil zu ermöglichen.

Sollte die Depression Ausdruck eines Fatigue-Syndroms sein, wäre es sicher nicht sinnvoll, die Depression als solche medikamentös zu beeinflussen und dabei unter Umständen eine zusätzlich sedierende, zentral dämpfende Substanz (z.B. ein trizyklisches Antidepressivum) zu verwenden.

Umgekehrt könnten aber beim Vorliegen einer Depression Fatigue-Symptome im Vordergrund stehen, wie dies häufig bei der atypischen Depression zu beobachten ist. In diesem Fall wäre zu überlegen, ob hier ein trizyklisches Antidepressivum oder vielmehr ein SSRI ohne sedierenden Effekt eingesetzt werden sollte.

Die Ergebnisse des HAMD zeigten im Verlauf der Studie keine signifikante Veränderung der Affektlage, während die Fatigue-Messinstrumente Signifikanzen aufwiesen. Auch in einer Studie von Morrow et al. führte Modafinil zu einer signifikanten Besserung schwerer Fatigue und Schläfrigkeit, nicht aber zu einer Verbesserung der Depression (Morrow, 2008).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Wirkung von Modafinil weniger antidepressiv als Fatigue-spezifisch ist.

Dieses Ergebnis deckt sich mit Studien, in denen die Wirkung von Modafinil auf Depressionen untersucht wurde. In einer offenen Studie zur Behandlung einer durch

exzessive Schläfrigkeit und Fatigue charakterisierte Major-Depression wurde siebenunddreißig Patienten über einen Zeitraum von sechs Wochen zusätzlich zu einem Serotonin-Reuptake-Hemmer entweder Modafinil oder ein Placebo verabreicht. Als Messinstrument wurde neben der HAMD die ESS verwendet, in der sich kein Unterschied zwischen Modafinil und dem Placebo zeigte. Allerdings verbesserten sich bei den Patienten mit Modafinil in den Wochen vier und fünf die Hypersomnie-Items auf der HAMD-31 signifikant. Zwei der mit Modafinil behandelten Patienten entwickelten neue beziehungsweise zunehmende Selbstmordgedanken, so dass die Untersuchung vorzeitig abgebrochen werden musste. Insofern ist die Studie eingeschränkt aussagekräftig, jedoch könnte man die Tatsache auch als Hinweis auf die Wirksamkeit von Modafinil bei Depression mit exzessiver Schläfrigkeit werten (Dunlop et al., 2007). Diese Schlussfolgerung deckt sich mit einer Placebo-kontrollierten Multicenter-Studie aus dem Jahr 2005, in der Modafinil zur Ergänzung der medikamentösen Therapie bei SSRI-Respondern mit persistierender Fatigue hinzugenommen wurde (Fava et al., 2005).

Bezüglich der wie oben beschrieben in Einzelfällen beobachteten Suizidalität unter Therapie mit Modafinil ergibt sich die eindeutige Forderung nach einem engmaschigen Monitoring der mit Modafinil eingestellten Patienten.

Im Nachhinein wäre es für die Interpretation des Ergebnisses des HAMD-Depressionstests hilfreich, wenn bei den Patienten dieser Studie eine spezielle psychiatrische Einschätzung und Beurteilung einer eventuell vorliegenden Depression vorgenommen und nicht allein andere psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie im Vorfeld ausgeschlossen worden wären. Ohne eine derartige Beurteilung ist das Ergebnis der HAMD-Auswertung als kritisch und eine Einordnung als Messinstrument in die Fragestellung der vorliegenden Studie als problematisch zu betrachten.

Weiterhin hätte die Auswertung der jeweils einzelnen Items der HAMD auf eine potentielle Verbesserung oder Verschlechterung wie in der oben angeführten Untersuchung von Dunlop et al. 2007 zusätzlich einen genaueren Aufschluss über die Wirkung von Modafinil geben können. Dies war jedoch unter Berücksichtigung der primären Fragestellung, und zwar einer Bewertung der Therapie beim Fatigue-Syndrom, nicht vorgesehen.

Unabhängig davon könnte das Ergebnis des HAMD-Tests möglicherweise bedingt sein durch einen positiven Effekt von Modafinil auf depressive Symptome.

Dieser fragliche Benefit könnte jedoch auch wie bei Fatigue durch die bereits erwähnte „Zuwendung“ zustande gekommen sein und ist im Rahmen dieser Studie nicht systematisch untersucht worden. Solche Effekte bestehen freilich generell bei klinischen Versuchen.

#### **5.4.4 Allgemeinzustand**

Für die Bewertung des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten wurde 1960 der ECOG Performance Status eingeführt. Dieses Bewertungssystem wird neben dem Karnofsky-Index als vereinfachter ECOG (seit 1982 ECOG/WHO Score) mit fünf Punkten vor allem in der Onkologie eingesetzt, um einen numerischen Anhaltspunkt über den Gesamtzustand des Patienten zu erhalten (Oken et al, 1982). Studien zeigten, dass - mit einigen wenigen Ausnahmen - Patienten und betreuender Arzt den jeweiligen Score des Patienten ähnlich oder gleich einschätzten (Blagden et al., 2003).

Die Einschätzung des Allgemeinzustands mittels ECOG dient in vielen Studien als Einschlusskriterium. Bei vorliegender Studie diente der ECOG vielmehr dazu, Aussagen über den Allgemeinzustand der Patienten im Verlauf treffen zu können.

Im Studienverlauf vermittelten die Patienten insgesamt einen größtenteils stabilen Allgemeinzustand, wobei einmal mehr daran erinnert werden soll, dass einige der sehr schwer erkrankten Patienten mit terminalem Verlauf die Studie vorzeitig abbrachen. Somit besteht auch hier die Möglichkeit eines Bias zugunsten der im Vorfeld gesünderen Patienten.

## **5.5 Modafinil**

### **5.5.1 Modafinil im Vergleich mit Amphetaminen**

In der Vergangenheit haben pharmakologischen Studien deutliche Unterschiede zwischen Modafinil und anderen ZNS-Stimulanzien aufgezeigt (Dackis et al., 2003).

Die Wirkung von ZNS-Stimulanzien, wie z.B. den Amphetaminen, beruht auf der gesteigerten Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin (Heikkila et al., 1975).

Im Gegensatz zu Amphetaminen oder Methylphenidat verursacht eine einzelne Dosis von Modafinil keine psychoaktiven oder euphorischen Effekte bei gesunden Probanden oder denjenigen Personen, die Substanzen missbrauchen. Bei den anderen beiden genannten Substanzen hingegen kann es schon bei klinischen (Einzel-)Dosen zu psychoaktiver Stimulation und euphorischen Effekten kommen (Jasinski, 2000). Eine Ursache hierfür könnte in der selektiveren hypothalamischen Affinität von Modafinil im Unterschied zur Wirkung von Amphetaminen liegen. Ferner fehlt bei Modafinil gegenüber den Amphetaminen der sogenannte Rebound von NREM-Schlaf nach induziertem Wachheitszustand (Buguet et al., 1995; Seidl et al., 2000). Auf diese Weise ergibt sich bei Amphetaminen als Konsequenz aus der Steigerung der Wachheit und der damit verbundenen Schlafschuld ein Rebound von Non-REM Schlaf, was dem sogenannten „Crash“-Effekt entspricht, der beim Menschen nach Verhinderung des Schlafes durch Amphetamine auftritt.

### **5.5.2 Modafinil und Abhängigkeit**

Seit dem Jahr 2004 steht Modafinil zwar auf der Dopingliste als Substanz, die Leistungssportler nicht einnehmen dürfen (vgl. aktuelle Verbotsliste 2010 der Welt-Anti-Doping-Agentur).

Ob und wie die Gesundheit des Konsumenten bei langfristiger Einnahme eines Pharmakons zur Schlafunterdrückung/Vigilanzsteigerung konkret leidet, auch wenn die Substanz ja gerade dazu dienen soll, ohne Provokation einer zentralen Erregung die Schlaf-Wach-Balance zu normalisieren, ist bislang hingegen nur wenig untersucht worden.

Initial war in klinischen Studien bei Behandlung mit täglich 200 bis 400 mg mit Modafinil selbst nach 136 Anwendungswochen keine Toleranz- oder Suchtentwicklung festgestellt worden. Dem entsprechend schien Modafinil anderen Studien zufolge die Freisetzung von Dopamin (oder Norepinephrin) allenfalls geringfügig und dosisabhängig bei sehr hohen Wirkstoffkonzentrationen zu verändern (Mignot et al., 1994; Simon et al., 1995). Dopamin stellt neben Noradrenalin den zentralen Neurotransmitter für das Belohnungssystem im Gehirn dar und ist somit eine wichtige Voraussetzung für die potentielle Entwicklung einer Abhängigkeit.

In diesem Zusammenhang zeigte eine Studie von Deroche-Gamonet et al. (2002), dass Modafinil keine verstärkenden Eigenschaften oder Belohnungseffekte auslöst.

Seit einiger Zeit wird jedoch an der Sicherheit Modafinils bezüglich eines fehlenden Abhängigkeitspotentials gezweifelt (Volkow et al., 2009), da aktuellere Studien einen Einfluss von Modafinil auf den Transmitter Dopamin und auf bestimmte anatomische Strukturen des menschlichen Gehirns nachweisen konnten. In einer Pilotstudie von Volkow et al. (2009) wurde gezeigt, dass Modafinil Dopamintransporter blockiert und somit die Dopaminkonzentration im menschlichen Gehirn, den Nucleus accumbens eingeschlossen, steigert. Der Ncl. accumbens ist eine Kernstruktur im basalen Vorderhirn, die im ventralen Teil der Basalganglien die Verbindungsstelle zwischen Putamen und Ncl. Caudatus (Teile des Corpus Striatum) bildet und eine zentrale Rolle im „Belohnungssystem“ des Gehirns sowie bei der Entstehung von Sucht spielt. Substanzen, die die Konzentration des Dopamins im Nucleus accumbens erhöhen, weisen Missbrauchspotential auf. Vor diesem Hintergrund machen die Ergebnisse der eben aufgeführten Studie unter Berücksichtigung eines verstärkten Einsatzes von Modafinil darauf aufmerksam, dass ein erhöhtes Bewusstsein für einen potentiellen Missbrauch und Abhängigkeit von Modafinil bei gefährdeten Patienten notwendig ist (Volkow et al., 2009).

In der vorliegenden Untersuchung wurden keinerlei Anzeichen für ein Abhängigkeitspotential beobachtet.

Selbst wenn sich trotzdem in folgenden weiterführenden Studien ein gewisses Abhängigkeitspotential für Modafinil bestätigte, sollten zumindest im Rahmen einer palliativen Versorgung wie bei einem Teil der in dieser Studie untersuchten Patienten mit konsumierender Tumorerkrankung die Vorteile einer Reduzierung der Fatigue im Hinblick auf die Lebensqualität erkannt werden. Die Frage nach einer potentiellen Abhängigkeit träte damit in den Hintergrund.

### 5.5.3 Modafinil im Vergleich mit Methylphenidat

Viele medikamentöse Therapieansätze der Fatigue konzentrieren sich auf das Psychostimulans Methylphenidat, das nach Angaben des National Cancer Institute eine Therapiemöglichkeit darstellt, um bei Tumorpatienten mit Fatigue die Müdigkeit zu reduzieren und die Konzentration zu verbessern.

Obwohl die empirische Gabe von Methylphenidat eine Verbesserung der Symptome Fatigue, Sedierung und Schmerz (Bruera et al., 2003) in offenen Studien verbessert haben soll (Bruera et al., 1987; Meyers et al., 1998; Sarhill et al., 2001; Schwartz et al., 2002; Sugawara et al., 2002; Wilwerding et al., 1995), ist die Studienlage in randomisierten Studien uneinheitlich.

Bruera et al. stellten im Jahr 2006 in einer doppelblinden randomisierten Studie die Rolle der Psychostimulanzien (Methylphenidat) bei einem vergleichbaren therapeutischen Effekt mit Placebo in Frage (Bruera et al., 2006).

In einer randomisierten Phase II-Untersuchung, in der 152 Patienten mit mehr als vier Zyklen Chemotherapie bei maligner Grunderkrankung (vor allem Brustkrebs) mit persistierender Fatigue und kognitiver Beeinträchtigung entweder Methylphenidat oder ein Placebo zugeteilt wurde, zeigte sich hingegen eine signifikante Verbesserung der Fatigue in der Methylphenidatgruppe (Lower et al., 2009).

Eine Metaanalyse bezüglich der pharmakologischen Beeinflussung einer Tumorfatigue zeigte eine signifikante Überlegenheit von Methylphenidat gegenüber Placebo (Minton et al., 2008).

Eine Studie der Deutschen Fatigue Gesellschaft untersucht derzeit in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie der Phase III retardiertes Methylphenidatpräparat bei Patienten mit tumorbedingter Fatigue. Eine dreiwöchige Nachbeobachtungszeit folgt im Anschluss an die dreiwöchige Therapie.

Methylphenidat ist im Gegensatz zu Modafinil strukturell mit den Amphetaminen verwandt. Nebenwirkungen wie Tachykardie, Blutdruckerhöhungen oder Nervosität (Fachinformation des Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2006) können sowohl zur Limitierung der Methylphenidatdosis als auch zum Therapieabbruch führen. Weiterhin werden ungeklärte Todesfälle für die Einnahme von Methylphenidat verantwortlich gemacht (Gould et al., 2009).

Derartige kardiovaskuläre Nebenwirkungen werden vom Hersteller auch für Modafinil angegeben, wurden jedoch in vorliegender Studie nicht beobachtet.

## 5.5 Ausblick

Ziel und ethischer Anspruch eines jeden Mediziners sollte es sein, „für den einzelnen Patienten in jeder Phase seiner Erkrankung das individuell Notwendige und Optimale zu leisten“, erklärte Prof. Bartsch, Direktor der Klinik für Tumorbiologie in Freiburg und Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) auf dem 6. ASORS-Expertenworkshop im Jahr 2009. Dazu gehört eine adäquate supportive Therapie.

Viele Fragen zur - medikamentösen - Fatiguebehandlung, wie der Zeitpunkt des Therapiebeginns oder der Nutzen einer prophylaktischen Therapie, sind bislang ungeklärt.

Daher sollten Tumorpatienten so früh wie möglich und intermittierend vor, während und nach einer Therapie aktiv für Fatigue gescreent werden (Bruera et al., 1987; Schwartz et al., 2002).

Denn selbst auf Nachfrage mögen Patienten zögern, gegenüber ihrem behandelnden Arzt über ihre Fatigue zu berichten (Passik et al., 2002; Stone et al., 2000), vielleicht weil sie Fatigue als unausweichlichen Folge der Therapie erwarten, die erduldet werden muss (Patrick et al., 2004; Vogelzang et al., 1997). Vielleicht besteht aber auch die Angst, nicht das Maximum an Therapie zu erhalten, wenn sie zugeben, unter Fatigue zu leiden.

Als geeignetes Instrument für ein primäres Screening könnte die simple und im klinischen Alltag gleichermaßen praktikable Visuelle Analog-Skala (VAS) mit Verwendung einer Messskala von eins bis zehn diskutiert werden.

Je nach Schweregrad der Fatigue könnte dann die Therapie erfolgen. Patienten mit milder Ausprägung der Fatigue sollten ermutigt werden, Bewältigungsstrategien zur Energiekonservierung und zum ökonomischen Umgang ihrer verbleibenden Ressourcen zu erlernen.

Mäßige bis schwere Formen der Fatigue, die mit den Aktivitäten des täglichen Lebens interferieren, sollten mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung und weiterführender Diagnostik genauer evaluiert werden. Behandelbare Ursachen der Fatigue sollten therapiert werden. Spätestens zu diesem Zeitpunkt sollte Fatigue von dem behandelnden Arzt als eigenständiges Problem erkannt werden. Sinnvoll ist ein mul-



timodales Therapiekonzept mit betreuenden Onkologen, Psychoonkologen und Physiotherapeuten.

An dieser Stelle erwähnenswert ist eine randomisierte Studie von Rummans et al. aus dem Jahr 2006 mit 115 Patienten, die wegen fortgeschrittener Krebserkrankung in ein multidimensionales Programm mit kognitiven, emotionalen, physikalischen, sozialen und spirituellen Interventionen eingeschlossen wurden. Dadurch ließ sich Fatigue zwar nicht verhindern (Brown et al., 2006), jedoch trat eine signifikante Verbesserung Lebensqualität ein (Rummans et al., 2006).

Aufgrund der hier vorgestellten prospektiven Observationsstudie und der in anderen wissenschaftlichen Studien beschriebenen Wirksamkeit von Modafinil ist dieses Medikament als insgesamt gut verträgliches Psychostimulans zu bezeichnen, das neben anderen Evidenz-basierten Therapien für Tumorfatigue (körperliches Training, Schlafhygiene etc.) eine wirksame medikamentöse Therapieergänzung darstellen könnte.

Dennoch sollten, soweit realisierbar, weiterführende randomisierte kontrollierte Multi-Center Studien mit klar definierter Fragestellung, homogenem Patientengut und definierter Studiendauer sowie definierter Modafinildosis erfolgen. Diese könnten sich unter anderem der Frage widmen, inwiefern der (prophylaktische) Einsatz von Psychostimulanzien bei bestimmten Tumorarten, bei speziellen Therapien oder Medikamenten vielleicht schon im Vorfeld oder adjuvant sinnvoll sein kann.

Ob die Ergebnisse entsprechender randomisierter kontrollierter Studien schließlich ausreichen, um Therapiestandards zur Tumorfatigue zu etablieren, bleibt in Anbetracht der sich deutlich von der Versorgungsrealität unterscheidenden Bedingungen einer solchen Studie fraglich. Ergänzende offene prospektive Studien mit eher pragmatischem Ansatz wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt sind daher zusätzlich notwendig.

## 6. Zusammenfassung

Fatigue bei Tumorpatienten ist ein weit verbreiteter, problematischer, aber potentiell behandel- und behebbarer Zustand. Unbestritten ist, dass insbesondere die späte Form der Fatigue ein Phänomen darstellt, das wichtige Bereiche des täglichen Lebens wie Arbeit, soziale Kontakte, Familienleben und Freizeit betrifft und somit einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität nimmt.

Zur Fatigue beitragende oder ursächliche Faktoren sind entweder tumor- oder therapiebedingt, wie zum Beispiel zytotoxische Chemotherapien, die Therapie mit Immunmodulatoren oder monoklonalen Antikörpern, Radiatio, Anämie, Schmerz, emotionale Belastung, Schlafstörungen, Mangelernährung oder Therapien mit zentral wirksamen Medikamenten, insbesondere Opioiden.

Die multifaktorielle Genese der Tumorfatigue spiegelt sich in den vielfältigen Therapiekonzepten wieder.

Zum nicht-pharmakologischen Management gehören spezielle Strategien wie ein ökonomischer Umgang mit Energiereserven, verhaltenstherapeutische und psychosoziale Maßnahmen ebenso wie ein an die individuelle Leistungsfähigkeit angepasstes Sport- und Bewegungsprogramm. Pharmakologische Therapieansätze bestehen bisher in dem Einsatz von Psychostimulanzien vom Methylphenidat-Typ. Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Studie war die Frage, ob Modafinil zur Behandlung der Tumorfatigue eingesetzt werden könnte.

Der sich bereits in vorangegangenen Untersuchungen anzeichnende positive Effekt von Modafinil auf die Fatigue von Tumorpatienten konnte in der durchgeführten Studie belegt werden. In zwei von drei validen Testverfahren (FSS, VAS), die die Ausprägung von Fatigue/Müdigkeit messen, zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Symptomatik. Keine signifikante Veränderung zeigten die Ergebnisse der Depressionstestung mittels HAMD.

Tendenzielle, nicht signifikante Verbesserungen, möglicherweise im Rahmen eines Trainingseffekts, zeigten sich hinsichtlich der Vigilanz im d2-Test.

In dieser Studie erwies sich Modafinil somit als ein möglicher Therapieansatz zur Therapie der Tumorfatigue.

Daher sind in Zukunft weitere Studien zur Erforschung der pharmakologischen Wirkungsweise von Modafinil sowie weitere sowohl randomisierte kontrollierte als auch

offene Studien mit eher pragmatischem Ansatz zur Verankerung supportiver Therapiekonzepte der Tumorfatigue erforderlich.

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1:	Strukturformel von Methylphenidat	16
Abbildung 2:	Strukturformel von Modafinil	18
Abbildung 3:	Strukturformel eines Amphetamins	18
Abbildung 4:	Strukturformel von Coffein (1,3,7-Trimethyloxanthin)	18
Abbildung 5:	Ausschnitt aus dem d2-Test	30
Abbildung 6:	Zufriedenheit nach VAS	40
Abbildung 7:	Fatigue Severity Score	42
Abbildung 8:	Müdigkeit nach VAS	44
Abbildung 9:	Gesamtleistungswertes des d2-Tests	48
Abbildung 10:	Depression nach HAMD	50
Tabelle 1:	Altersverteilung	35
Tabelle 2:	Geschlechterverteilung	36
Tabelle 3:	Verteilung und Gruppierung der Tumorarten	36
Tabelle 4:	Opioide und durchschnittliche Opioiddosis	37
Tabelle 5:	Chemotherapie	38
Tabelle 6:	Radiatio	38
Tabelle 7:	Modafinildosis	39
Tabelle 8:	Zufriedenheit nach VAS	40
Tabelle 9:	Fatigue nach FSS	41
Tabelle 10:	Fatigue nach ESS	43
Tabelle 11:	Müdigkeit nach VAS	43
Tabelle 12:	Gesamtzahl (GZ)	45
Tabelle 13:	Auslassungsfehler (F1)	45
Tabelle 14:	Verwechslungsfehler (F2)	46
Tabelle 15:	Konzentrationsleistungswert (KL)	47
Tabelle 16:	Gesamtleistungswert	47
Tabelle 17:	Zeilenabbruch	49
Tabelle 18:	Depression nach HAMD	49
Tabelle 19:	ECOG	51

## 7.2 Verwendete Tests

### 7.2.1 Visuelle Analogskala



### 7.2.2 Fatigue Severity Scale

Die FSS enthält neun Aussagen, bei denen der Patient jeweils eine Beurteilung von 1 („trifft nicht zu“) bis 7 („trifft zu“) abgeben soll.

Ich habe weniger Motivation, wenn ich erschöpft bin.	1	2	3	4	5	6	7
Körperliche Betätigung führt zu mehr Erschöpfung.	1	2	3	4	5	6	7
Ich bin schnell erschöpft.	1	2	3	4	5	6	7
Die Erschöpfung beeinflusst meine körperliche Belastbarkeit.	1	2	3	4	5	6	7
Die Erschöpfung verursacht häufiger Probleme für mich.	1	2	3	4	5	6	7
Meine Erschöpfung behindert körperliche Betätigung.	1	2	3	4	5	6	7
Die Erschöpfung behindert mich an der Ausführung bestimmter Aufgaben und Pflichten.	1	2	3	4	5	6	7
Die Erschöpfung gehört zu den drei mich am meisten behindernden Beschwerden.	1	2	3	4	5	6	7
Die Erschöpfung hat Einfluss auf meine Arbeit, meine Familie bzw. mein soziales Leben.	1	2	3	4	5	6	7

Anschließend werden alle Werte addiert und durch neun geteilt. Liegt der Mittelwert bei vier oder darüber, spricht dies für das Vorliegen einer Fatigue.

### 7.2.3 Epworth Sleeping Scale

*Wie leicht fällt es Ihnen, in folgenden Situationen einzuschlafen?*

Gemeint ist nicht nur das Gefühl müde zu sein, sondern das wirkliche Einschlafen. Die Frage bezieht sich auf das übliche tägliche Leben der vergangenen Wochen. Auch wenn Sie einige der beschriebenen Tätigkeiten in letzter Zeit nicht ausgeführt haben, versuchen Sie sich vorzustellen, welche Wirkung diese auf Sie gehabt hätten. Wählen Sie aus der folgenden Skala die für die entsprechende Frage am besten zutreffende Zahl:

**0 = würde *niemals* einnicken**

**1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**

**2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken**

**3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**

Beim Sitzen oder Lesen	0	1	2	3
Vor dem Fernseher	0	1	2	3
Im Kino oder Theater	0	1	2	3
Als Beifahrer im Auto	0	1	2	3
Beim Hinlegen mittags	0	1	2	3
Im Gespräch	0	1	2	3
Im Sitzen nach dem Essen	0	1	2	3
Im Auto vor dem Rotlicht	0	1	2	3

**Gesamte Punktzahl =**

## 7.2.4 Hamilton Depression Scale

### Anleitung

Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!

#### 1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Wertlosigkeit)

- 0 Keine
- 1 Nur auf Befragen geäußert
- 2 Vom Patienten spontan geäußert
- 3 Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen)
- 4 Patient drückt fast AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nonverbalen Kommunikation aus

#### 2 . Schuldgefühle

- 0 Keine
- 1 Selbstvorwürfe, glaubt, Mitmenschen enttäuscht zu haben
- 2 Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“
- 3 Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn
- 4 Anklage oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen

#### 3 . Suizid

- 0 Keine
- 1 Lebensüberdruß
- 2 Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod
- 3 Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten
- 4 Suizidversuche (jeder ernste Versuch = 4)

#### 4 . Einschlafstörungen

- 0 Keine
- 1 Gelegentliche Einschlafstörung (mehr als ½ Stunde)
- 2 Regelmäßige Einschlafstörung

#### 5 . Durchschlafstörung

- 0 Keine
- 1 Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf
- 2 Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht zur Harn- oder Stuhlentleerung)

**6 . Schlafstörung am Morgen**

- 0 Keine
- 1 Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen
- 2 Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen

**7 . Arbeit und sonstige Tätigkeiten**

- 0 Keine Beeinträchtigung
- 1 Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) oder fühlt sich entsprechend
- 2 Verlust des Interesses an seinen Fähigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muß sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder lässt es durch seine Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit oder sprunghafte Entschlussänderung erkennen.
- 3 Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeit auf der Station.
- 4 Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann.

**8 . Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache, Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)**

- 0 Sprache und Denken normal
- 1 Geringe Verlangsamung bei der Exploration
- 2 Deutliche Verlangsamung bei der Exploration
- 3 Exploration schwierig
- 4 Ausgeprägter Stupor

**9 . Erregung**

- 0 Keine
- 1 Zappeligkeit
- 2 Spielen mit den Fingern, Haaren usw.
- 3 Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können
- 4 Händeringen, Nägel beißen, Haare raufen, Lippenbeißen usw.

**10 . Angst – psychisch**

- 0 Keine Schwierigkeiten
- 1 Subjektive Spannung und Reizbarkeit
- 2 Sorgt sich um Nichtigkeiten
- 3 Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert  
Ängste werden spontan vorgebracht



**11 . Angst – somatisch**

Körperliche Begleiterscheinungen der Angst wie: Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen) – Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) – Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) – Pollakisurie – Schwitzen

- 0 Keine
- 1 Geringe
- 2 Mäßige
- 3 Starke
- \$ Extreme (Patient ist handlungsunfähig)

**12 . Körperliche Symptome – allgemeine**

- 0 Keine
- 1 Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf.
- 2 Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit.
- 3 Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen.

**13 . Genitalsymptome wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc.**

- 0 Keine
- 1 Geringe
- 2 Starke

**14 . Hypochondrie**

Keine

Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)

Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit

Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc.

Hypochondrische Wahnvorstellungen

**16 . Gewichtsverlust (entweder a oder b ankreuzen)**

a) Aus Anamnese

- 0 Kein Gewichtsverlust
- 1 Gewichtsverlust wahrscheinlich im Zusammenhang mit jetziger Krankheit
- 2 Sicherer Gewichtsverlust laut Patient

b) Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust

- 0 weniger als 0,5 kg /Woche
- 1 mehr als 0,5 kg /Woche
- 2 mehr als 1 kg /Woche

**17 . Krankheitseinsicht**

- 0 Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist
- 1 Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück
- 1 Leugnet Krankheit ab

**18 . Tagesschwankungen**

a. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist „keine Tagesschwankungen“ anzukreuzen.

- 0 Keine Tagesschwankungen
- 1 Symptome schlimmer am Morgen
- 2 Symptome schlimmer am Abend

b. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie 0 (= keine) an.

- 0 Keine
- 1 Gering
- 2 Starke

**19 . Depersonalisation, Derealisation wie etwa: Unwirklichkeitsgefühl, nihilistische Ideen.**

- 0 Keine
- 1 Gering
- 2 Mäßig
- 3 Starke
- 4 Extrem (Patient ist handlungsunfähig)

**20 . Paranoide Symptome**

- 0 Keine
- 1 Mißtrauisch
- 2 Beziehungsideen
- 3 Beziehungs- und Verfolgungswahn

**20 . Zwangssymptome**

- 0 Keine
- 1 Geringe
- 2 Stärkere

### 7.2.5. Einwilligungserklärung

Name:

Geburtsdatum:

Das Original der Einwilligungserklärung verbleibt bei den Unterlagen. Eine Kopie der Einwilligungserklärung wird dem Patienten ausgehändigt.

Ich \_\_\_\_\_  
(Name, Vorname)

erkläre, dass ich die Probanden/Patienteninformation zur wissenschaftlichen Untersuchung:

Tumorschmerztherapie mit Opioiden, Symptome, Nebenwirkungen und Lebensqualität. Eine prospektive Observationsstudie.

und diese Einwilligungserklärung erhalten habe.

- Ich wurde für mich ausreichend mündlich und schriftlich über die Studie mit informiert, habe Ziel, Ablauf und Risiken verstanden und bin mit meiner Teilnahme einverstanden.
- Ich erkläre, dass ich freiwillig an der Studie teilnehme.
- Ich kenne meine Rechte und Pflichten, die sich für mich aus der Teilnahme an dieser Studie ergeben und weiß, dass ich jederzeit meine Einwilligung, auch ohne Angabe von Gründen, widerrufen kann, ohne dass dies für mich nachteilige Folgen hat.
- Ich erkläre, dass ich in den letzten zwei Monaten an keiner Arzneimittelstudie teilgenommen habe und in den letzten zwei Monaten kein Blut gespendet habe.
- Ich habe die Probandeninformation und Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Sie ist mir in Kopie ausgehändigt worden. Bei auftauchenden Unklarheiten kann ich jederzeit die Prüfärzte oder Studienleiter fragen. Vor und nach der Studie kann ich mich an Dr. Wirz, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Sigmund-Freud-Str.25, 53105 Bonn, Telefon: 0228/287-4147 wenden.
- Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten/Studiendaten und ihrer anonymisierten



## 8. Literaturverzeichnis

Ancoli-Israel S, Moore PJ, Jones V. The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2001; 10: 245-255

Andrews PL, Morrow GR, Hickok JT. Mechanisms and models of fatigue associated with cancer and its treatment: Evidence of pre-clinical and clinical studies. Oxford: Oxford University Press, 2004: 51-87

Andrykowski MA, Schmidt JE, Salsman JM, Beacham AO, Jacobsen PB. Use of a case definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6613-6622

Arias-Carrion O, Murillo-Rodriguez E, Xu M, Blanco-Centurion C, Drucker-Colin R, Shiromani PJ. Transplantation of hypocretin neurons into the pontine reticular formation: preliminary results. *Sleep* 2004; 27: 1465-1470

Arndt V, Merx H, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Persistence of restrictions in quality of life from the first to the third year after diagnosis in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4945-4953

Atkins MB, Mier JW, Parkinson DR, Gould JA, Berkman EM, Kaplan MM. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *N Engl J Med* 1988; 318: 1557-1563

Badzek S, Curic Z, Krajina Z, Plestina S, Golubic-Cepulic B, Radman I. Treatment of cancer-related anemia. *Coll Antropol* 2008; 32: 615-622

Bahnon CB. Psychologic and emotional issues in cancer: the psychotherapeutic care of the cancer patient. *Semin Oncol* 1975; 2: 293-309

Barsevick AM, Whitmer K, Sweeney C, Nail LM. A pilot study examining energy conservation for cancer treatment-related fatigue. *Cancer Nurs* 2002; 25: 333-341

Berger AM, Von Essen S, Khun BR, Piper BF, Farr L, Agrawal S, Lynch JC, Higginbotham P. Feasibility of a sleep intervention during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29: 1431-1441

Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, Boellner SW, Earl CQ, Lopez FA. A comparison of once-daily and divided doses of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 727-735

Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996; 312: 1215-1218

Blackhall L, Petroni G, Shu J, Baum L, Farace E. A pilot study evaluating the safety and efficacy of modafinil for cancer-related fatigue. *J Palliat Med* 2009; 12: 433-439

Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, Magee LR, Gilligan D. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer* 2003; 89: 1022-1027

Borish L, Schmaling K, DiClementi JD, Streib J, Negri J, Jones JF. Chronic fatigue syndrome: identification of distinct subgroups on the basis of allergy and psychologic variables. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 222-230

Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 2002; 64: 604-611

Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL, Cole SW. T-cell homeostasis in breast cancer survivors with persistent fatigue. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1165-1168

Braun IM, Greenberg DB, Pirl WF. Evidenced-based report on the occurrence of fatigue in long-term cancer survivors. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6: 347-354

Brickenkamp R. Kategorie: Allgemeine Leistungstests, 9. Auflage. Göttingen: Hogrefe, 2002

Broughton RJ, Fleming JA, George CF, Hill JD, Kryger MH, Moldofsky H, Montplaisir JY, Morehouse RL, Moscovitch A, Murphy WF. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology* 1997; 49: 444-451

Brown P, Clark MM, Atherton P, Huschka M, Sloan JA, Gamble G, Girardi J, Frost MH, Piderman K, Rummans TA. Will improvement in quality of life (QOL) impact fatigue in patients receiving radiation therapy for advanced cancer? *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 52-58

Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, Hanson J, MacDonald RN. Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 67-70

Bruera E, Driver L, Barnes EA, Willey J, Shen L, Palmer JL, Escalante C. Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4439-4443

Bruera E, Valero V, Driver L, Shen L, Willey J, Zhang T, Palmer JL. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2073-2078

Buguet A, Montmayeur A, Pigeau R, Naitoh P. Modafinil, d-amphetamine and placebo during 64 hours of sustained mental work. II. Effects on two nights of recovery sleep. *J Sleep Res* 1995; 4: 229-241

Bullinger M. Health related quality of life and subjective health. Overview of the status of research for new evaluation criteria in medicine. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1997; 47: 76-91

Capuron L, Ravaud A, Dantzer R. Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2143-2151

Carlson LE, Speca M, Patel KD, Goodey E. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 448-474

Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3385-3391

Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W. Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12: 369-377

Clark MM, Bostwick JM, Rummans TA. Group and individual treatment strategies for distress in cancer patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1538-1543

Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 236-252

Cleeland CS. Undertreatment of cancer pain in elderly patients. *JAMA* 1998; 279: 1914-1915

Cooper MR, Bird HM, Steinberg M. Efficacy and safety of modafinil in the treatment of cancer-related fatigue. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 721-725

Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Malamud S, Culliney B, Lapin J, Portenoy RK, Esteban-Cruciani N. Safety, tolerability and symptom outcomes associated with L-carnitine supplementation in patients with cancer, fatigue, and carnitine deficiency: a phase I/II study. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 551-559

Curt GA. The Impact of Fatigue on Patients with Cancer: Overview of FATIGUE 1 and 2. *Oncologist* 2000 a; 5: 9-12

Curt GA. Impact of fatigue on quality of life in oncology patients. *Semin Hematol* 2000 b; 37: 14-17

Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Miaskowski C, Scherr SL, Portenoy RK, Vogelzang NJ. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000; 5: 353-360

Czeisler CA, Walsh JK, Roth T, Hughes RJ, Wright KP, Kingsbury L, Arora S, Schwartz JR, Niebler GE, Dinges DF. Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. *N Engl J Med* 2005; 353: 476-486

Dackis CA, Lynch KG, Yu E, Samaha FF, Kampman KM, Cornish JW, Rowan A, Poole S, White L, O'Brien CP. Modafinil and cocaine: a double-blind, placebo-controlled drug interaction study. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70: 29-37

Decker TW, Cline-Elsen J, Gallagher M. Relaxation therapy as an adjunct in radiation oncology. *J Clin Psychol* 1992; 48: 388-393

Deroche-Gamonet V, Darnaudery M, Bruins-Slot L, Piat F, Le Moal M, Piazza PV. Study of the addictive potential of modafinil in naive and cocaine-experienced rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 161: 387-395

Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, Henrichs M, Carnicke CL. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249: 751-757

Dimeo F, Schwartz S, Fietz T, Wanjura T, Boning D, Thiel E. Effects of endurance training on the physical performance of patients with hematological malignancies during chemotherapy. *Support Care Cancer* 2003; 11: 623-628

Dimeo FC, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Keul J. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer* 1999; 85: 2273-2277

Dunlop BW, Crits-Christoph P, Evans DL, Hirschowitz J, Solvason HB, Rickels K, Garlow SJ, Gallop RJ, Ninan PT. Coadministration of modafinil and a selective serotonin reuptake inhibitor from the initiation of treatment of major depressive disorder with fatigue and sleepiness: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 614-619

Engber TM, Koury EJ, Dennis SA, Miller MS, Contreras PC, Bhat RV. Differential patterns of regional c-Fos induction in the rat brain by amphetamine and the novel wakefulness-promoting agent modafinil. *Neurosci Lett* 1998; 241: 95-98

Englebienne P, Verhas M, Herst CV, De Meirleir K. Type I interferons induce proteins susceptible to act as thyroid receptor (TR) corepressors and to signal the TR for destruction by the proteasome: possible etiology for unexplained chronic fatigue. *Med Hypotheses* 2003; 60:175-180

Fava M, Thase ME, DeBattista C. A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 85-93

Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the "evidence" of "evidence-based medicine". *Am J Med* 1997; 103: 529-535

Ferraro L, Fuxe K, Tanganelli S, Fernandez M, Rambert FA, Antonelli T. Amplification of cortical serotonin release: a further neurochemical action of the vigilance-promoting drug modafinil. *Neuropharmacology* 2000; 39: 1974-1983



Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LR, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1022-1024

Feyer P, Kleeberg UR, Steingraber M, Gunther W, Behrens M. Frequency of side effects in outpatient cancer care and their influence on patient satisfaction--a prospective survey using the PASQOC questionnaire. *Support Care Cancer* 2008; 16: 567-575

Forlenza MJ, Hall P, Lichtenstein P, Evengard B, Sullivan PF. Epidemiology of cancer-related fatigue in the Swedish twin registry. *Cancer* 2005; 104: 2022-2031

Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler CE, Schwartzberger PO, Giguere JK, Dakhil SR. A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research base study. *Cancer* 2010; 116: 3513-3520

Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 1999; 283: 397-401

Gallop T, Luppi PH, Rambert FA, Frydman A, Fort P. Effect of the wake-promoting agent modafinil on sleep-promoting neurons from the ventrolateral preoptic nucleus: an in vitro pharmacologic study. *Sleep* 2004; 27: 19-25

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) und das Robert-Koch-Institut (Hrsg.), 2008. Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends, 6. überarbeitete Auflage. [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/reJBwqKp45Pii/PDF/24aj8tYVir1Lo\\_08.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reJBwqKp45Pii/PDF/24aj8tYVir1Lo_08.pdf) (Zugriffsdatum: 25.11.2010)

Gielissen MF, Verhagen S, Witjes F, Bleijenberg G. Effects of cognitive behavior therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behavior therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4882-4887

Gill M, Haerich P, Westcott K, Godenick KL, Tucker JA. Cognitive performance following modafinil versus placebo in sleep-deprived emergency physicians: a double-blind randomized crossover study. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 158-165

Given C, Given B, Rahbar M, Jeon S, McCorkle R, Cimprich B, Galecki A, Kozachik S, Brady A, Fisher-Malloy MJ, Courtney K, Bowie E. Effect of a cognitive behavioral intervention on reducing symptom severity during chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 507-516

Glaus A. Cancer-related fatigue: new theories? *Support Care Cancer* 2008; 16: 215-216

Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, Kleinman M, Duan N, Olfson M, Greenhill L, Cooper T. Sudden death and use of stimulant medications in youths. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 992-1001

Greenberg DB, Gray JL, Mannix CM, Eisenthal S, Carey M. Treatment-related fatigue and serum interleukin-1 levels in patients during external beam irradiation for prostate cancer. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 196-200

Grozinger M, Hartter S, Hiemke C, Griese EU, Roschke J. Interaction of modafinil and clomipramine as comedication in a narcoleptic patient. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 127-129

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62

Hardinge FM, Pitson DJ, Stradling JR. Use of the Epworth Sleepiness Scale to demonstrate response to treatment with nasal continuous positive airways pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 1995; 89: 617-620

Heikkila RE, Orlansky H, Mytilineou C, Cohen G. Amphetamine: evaluation of d- and l-isomers as releasing agents and uptake inhibitors for 3H-dopamine and 3H-norepinephrine in slices of rat neostriatum and cerebral cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 194: 47-56

Hickok JT, Morrow GR, Roscoe JA, Mustian K, Okunieff P. Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 433-442

Hogl B, Saletu M, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Seppi K, Ulmer H, Wenning G, Poewe W. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep* 2002; 25: 905-909

Jacobsen PB, Donovan KA, Small BJ, Jim HS, Munster PN, Andrykowski MA. Fatigue after treatment for early stage breast cancer: a controlled comparison. *Cancer* 2007; 110: 1851-1859

Jager A, Sleijfer S, van der Rijt CC. The pathogenesis of cancer related fatigue: could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? *Eur J Cancer* 2008; 44: 175-181

Jasinski DR. An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as a reference. *J Psychopharmacol* 2000; 14: 53-60

Jereczek-Fossa BA, Santoro L, Alterio D, Franchi B, Fiore MR, Fossati P, Kowalczyk A, Canino P, Ansarin M, Orecchia R. Fatigue during head-and-neck radiotherapy: prospective study on 117 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 403-415

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545

Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000; 9: 5-11

Jones TH, Wadler S, Hupart KH. Endocrine-mediated mechanisms of fatigue during treatment with interferon-alpha. *Semin Oncol* 1998; 25: 54-63

Kim SH, Son BH, Hwang SY, Han W, Yang JH, Lee S, Yun YH. Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 644-655

Kirkwood JM, Bender C, Agarwala S, Tarhini A, Shipe-Spotloe J, Smelko B, Donnelly S, Stover L. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3703-3718

Knobel H, Havard Loge J, Brit Lund M, Forfang K, Nome O, Kaasa S. Late medical complications and fatigue in Hodgkin's disease survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3226-3233

Kohli S, Fisher SG, Tra Y, Adams MJ, Mapstone ME, Wesnes KA, Roscoe JA, Morrow GR. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer* 2009; 115: 2605-2616

Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett* 2000; 285: 107-110

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-1123

Langeveld NE, Grootenhuis MA, Voute PA, de Haan RJ, van den Bos C. No excess fatigue in young adult survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 204-214

Liavaag AH, Dorum A, Fossa SD, Trope C, Dahl AA. Controlled study of fatigue, quality of life, and somatic and mental morbidity in epithelial ovarian cancer survivors: how lucky are the lucky ones? *J Clin Oncol* 2007; 25: 2049-2056

Liepert J, Allstadt-Schmitz J, Weiller C. Motor excitability and motor behaviour after modafinil ingestion-a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neural Transm* 2004; 111: 703-711

Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Kaasa S. Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. *J Clin Oncol* 1999; 17: 253-261

Lower EE, Fleishman S, Cooper A, Zeldis J, Faleck H, Yu Z, Manning D. Efficacy of dexamethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 650-662

Lucia A, Earnest C, Perez M. Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol* 2003; 4: 616-625

Luebbert K, Dahme B, Hasenbring M. The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. *Psychooncology* 2001; 10: 490-502

Malik UR, Makower DF, Wadler S. Interferon-mediated fatigue. *Cancer* 2001; 92: 1664-1668

Mast ME. Correlates of fatigue in survivors of breast cancer. *Cancer Nurs* 1998; 21: 136-142

Menza MA, Kaufman KR, Castellanos A. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 378-381

Meyers CA, Weitzner MA, Valentine AD, Levin VA. Methylphenidate therapy improves cognition, mood, and function of brain tumor patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2522-2527

Miaskowski C, Lee KA. Pain, fatigue, and sleep disturbances in oncology outpatients receiving radiation therapy for bone metastasis: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 320-332

Mignot E, Nishino S, Guilleminault C, Dement WC. Modafinil binds to the dopamine uptake carrier site with low affinity. *Sleep* 1994; 17: 436-437

Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1155-1166

Mock V, Atkinson A, Barsevick A, Cella D, Cimprich B, Cleeland C, Donnelly J, Eisenberger MA, Escalante C, Hinds P, Jacobsen PB, Kaldor P, Knight SJ, Peterman A, Piper BF, Rugo H, Sabbatini P, Stahl C. NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14: 151-161

Morrow GR, Andrews PL, Hickok JT, Roscoe JA, Matteson S. Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer* 2002; 10: 389-398

Murphy H, Alexander S, Stone P. Investigation of diagnostic criteria for cancer-related fatigue syndrome in patients with advanced cancer: a feasibility study. *Palliat Med* 2006; 20: 413-418

Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, Nakano S, Nakano N, Ikeda Y, Sasaki T, Nishioka K, Hara M, Taguchi H, Kimura Y, Kato Y, Asaoku H, Kumagai S, Kodama F, Nakahara H, Hagihara K, Yoshizaki K, Kishimoto T. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005; 106: 2627-2632

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655

Olden M, Rosenfeld B, Pessin H, Breitbart W. Measuring depression at the end of life: is the Hamilton Depression Rating Scale a valid instrument? *Assessment* 2009; 16: 43-54

Omdal R, Gunnarsson R. The effect of interleukin-1 blockade on fatigue in rheumatoid arthritis-a pilot study. *Rheumatol Int* 2005; 25: 481-484

Passik SD, Kirsh KL, Donaghy K, Holtsclaw E, Theobald D, Cella D, Breitbart W. Patient-related barriers to fatigue communication: initial validation of the fatigue management barriers questionnaire. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 481-493

Patrick DL, Ferketich SL, Frame PS, Harris JJ, Hendricks CB, Levin B, Link MP, Lustig C, McLaughlin J, Reid LD, Turrisi AT, 3rd, Unutzer J, Vernon SW. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Symptom management in cancer: pain, depression, and fatigue, July 15-17, 2002. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 9-16

Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999; 4: 1-10

Pospeschill M. SPSS - Durchführung fortgeschrittener statistischer Verfahren, 6. überarbeitete Auflage. Hannover: RRZN, 2006 a

Pospeschill M. SPSS - Durchführung fortgeschrittener statistischer Verfahren, 6. überarbeitete Auflage. Hannover: RRZN, 2006 b

Pusztai L, Mendoza TR, Reuben JM, Martinez MM, Willey JS, Lara J, Syed A, Fritsche HA, Bruera E, Booser D, Valero V, Arun B, Ibrahim N, Rivera E, Royce M, Cleeland CS, Hortobagyi GN. Changes in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy. *Cytokine* 2004; 25: 94-102

Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, Bushunow P, Matteson S, Rakita D, Andrews PL. Temporal interrelationships among fatigue, circadian rhythm and depression in breast cancer patients undergoing chemotherapy treatment. *Support Care Cancer* 2002; 10: 329-336

Ruffer JU. Tumor-related fatigue - an underestimated problem. *Onkologie* 2003; 26: 423-424

Ruffer JU, Flechtner H, Tralls P, Josting A, Sieber M, Lathan B, Diehl V. Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur J Cancer* 2003; 39: 2179-2186

Rugino TA, Copley TC. Effects of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 230-235

Rummans TA, Clark MM, Sloan JA, Frost MH, Bostwick JM, Atherton PJ, Johnson ME, Gamble G, Richardson J, Brown P, Martensen J, Miller J, Piderman K, Huschka M, Girardi J, Hanson J. Impacting quality of life for patients with advanced cancer with a structured multidisciplinary intervention: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 635-642

Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007; 12: 22-34

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-72

Sarhill N, Walsh D, Nelson KA, Homsy J, LeGrand S, Davis MP. Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18: 187-192

Savard J, Davidson JR, Ivers H, Quesnel C, Rioux D, Dupere V, Lasnier M, Simard S, Morin CM. The association between nocturnal hot flashes and sleep in breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 513-522

Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, Saper CB. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci* 2000; 20: 8620-8628

Schwartz AL, Mori M, Gao R, Nail LM, King ME. Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 718-723

Schwartz AL, Thompson JA, Masood N. Interferon-induced fatigue in patients with melanoma: a pilot study of exercise and methylphenidate. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29: E85-90

Sehon SR, Stanley DE. A philosophical analysis of the evidence-based medicine debate. *BMC Health Serv Res* 2003; 3: 14

Seidl R, Peyrl A, Nicham R, Hauser E. A taurine and caffeine-containing drink stimulates cognitive performance and well-being. *Amino Acids* 2000; 19: 635-642

Sharpe M, Strong V, Allen K, Rush R, Postma K, Tulloh A, Maguire P, House A, Ramirez A, Cull A. Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs. *Br J Cancer* 2004; 90: 314-320

Sheng M, Greenberg ME. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron* 1990; 4: 477-485

Simon P, Hemet C, Ramassamy C, Costentin J. Non-amphetaminic mechanism of stimulant locomotor effect of modafinil in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5: 509-514

Simon P, Panissaud C, Costentin J. The stimulant effect of modafinil on wakefulness is not associated with an increase in anxiety in mice. A comparison with dexamphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 114: 597-600

Sinnott C. Problems recruiting cancer patients to a comparative clinical trial of drug treatments for neuropathic pain in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 270-272

Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 1993; 68: 220-224

Spathis A, Dhillan R, Booden D, Forbes K, Vrotsou K, Fife K. Modafinil for the treatment of fatigue in lung cancer: a pilot study. *Palliat Med* 2009; 23: 325-331

Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, Terzoli E, Amadori S. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer* 2003; 98: 1786-1801

Stone P, Hardy J, Broadley K, Tookman AJ, Kurowska A, A'Hern R. Fatigue in advanced cancer: a prospective controlled cross-sectional study. *Br J Cancer* 1999; 79: 1479-1486

Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Cancer Fatigue Forum. Ann Oncol* 2000; 11: 971-975

Sugawara Y, Akechi T, Shima Y, Okuyama T, Akizuki N, Nakano T, Uchitomi Y. Efficacy of methylphenidate for fatigue in advanced cancer patients: a preliminary study. *Palliat Med* 2002; 16: 261-263

Sundin DJ, Wolin MJ. Toxicity management in patients receiving low-dose aldesleukin therapy. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1344-1352

Talbot K, Stradling J, Crosby J, Hilton-Jones D. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 357-364

Taylor FB, Russo J. Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 311-320

Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 94-104

Thorsen L, Skovlund E, Stromme SB, Hornslien K, Dahl AA, Fossa SD. Effectiveness of physical activity on cardiorespiratory fitness and health-related quality of life in young and middle-aged cancer patients shortly after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2378-2388

Turner DC, Clark L, Dowson J, Robbins TW, Sahakian BJ. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2004a; 55: 1031-1040

Turner DC, Clark L, Pomarol-Clotet E, McKenna P, Robbins TW, Sahakian BJ. Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004b; 29: 1363-1373

US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. *Ann Neurolog* 1998; 43: 88-97

Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep* 2008; 31: 1601-1607

Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Scherr SL, Portenoy RK. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Semin Hematol* 1997; 34: 4-12

Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Alexoff D, Zhu W, Telang F, Wang GJ, Jayne M, Hooker JM, Wong C, Hubbard B, Carter P, Warner D, King P, Shea C, Xu Y, Muench L, Apelskog-Torres K. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *JAMA* 2009; 301: 1148-1154

Wang XS, Janjan NA, Guo H, Johnson BA, Engstrom MC, Crane CH, Mendoza TR, Cleeland CS. Fatigue during preoperative chemoradiation for resectable rectal cancer. *Cancer* 2001; 92: 1725-1732

Welt-Anti-Doping Agentur (WADA), 2005: Liste der verbotenen Wirkstoffe und Methoden (Doping-Liste), gültig ab 1.1.2005. [http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2005\\_german\\_list.pdf](http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2005_german_list.pdf) (Zugriffsdatum 24.11.2010)

Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA, O'Fallon JR, Miser AW, van Haelst C, Barton DL, Foley JF, Athmann LM. A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics. *Support Care Cancer* 1995; 3: 135-138

Windsor PM, Nicol KF, Potter J. A randomized, controlled trial of aerobic exercise for treatment-related fatigue in men receiving radical external beam radiotherapy for localized prostate carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 550-557

Wong YN, King SP, Laughton WB, McCormick GC, Grebow PE. Single-dose pharmacokinetics of modafinil and methylphenidate given alone or in combination in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 276-282

Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002; 249: 983-987



## 9. Danksagung

Ich danke allen, die am Gelingen und an der Vollendung meiner Dissertation direkt oder indirekt beteiligt waren.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Joachim Nadstawek danke ich für die Überlassung dieses interessanten Themas und für die Möglichkeit, Patienten der Schmerzambulanz des Universitätsklinikums Bonn für diese Studie rekrutieren und in den Räumlichkeiten der Ambulanz befragen zu dürfen. Herrn Dr. med. Stefan Wirz bin ich für die Betreuung dieser Arbeit sowie für mehrere konstruktive Anregungen zu Dank verpflichtet.

Für ihre Hilfsbereitschaft und ihr Engagement bei der Suche nach geeigneten Studienteilnehmern danke ich vor allem den Herren Dr. Helmut Preiß und Dr. Andreas Klatt.

Katharina Klein und Meike Berens danke ich sehr für die stetige moralische Unterstützung und das sorgfältige Korrekturlesen der fertigen Doktorarbeit.

Außerordentlicher Dank gilt meinem Bruder und insbesondere meinen Eltern, die immer für mich da waren und mich in jeder Hinsicht unterstützten.

Zum Schluss danke ich Christian Mattonet für seine äußerst kritische Durchsicht der Dissertationsschrift sowie für unser munteres Gegeneinander nicht nur während der Vollendung dieser Arbeit.