

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Sascha Dietrich

**Kontinuierliches nicht-invasives Monitoring von
Vitalparametern mittels eines tragbaren Messgerätes bei
hämatonkologischen Patienten im ambulanten Setting
– eine Machbarkeitsstudie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Anna Luisa Gerke
2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Guido Kobbe

Zweitgutachter: PD Dr. med. Michael Gliem

Für meine Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Jacobsen M, Rottmann P, Dembek TA, Gerke AL, Gholamipoor R, Blum C, Hartmann NU, Verket M, Kaivers J, Jäger P, Baermann BN, Heinemann L, Marx N, Müller-Wieland D, Kollmann M, Seyfarth M, Kobbe G. Feasibility of Wearable-Based Remote Monitoring in Patients During Intensive Treatment for Aggressive Hematologic Malignancies. *JCO Clin Cancer Inform.* 2022 Jan;6:e2100126. doi: 10.1200/CCI.21.00126. PMID: 35025669.cht:

Jacobsen M, Gholamipoor R, Dembek TA, Rottmann P, Verket M, Brandts J, Jäger P, Baermann BN, Kondakci M, Heinemann L, Gerke AL, Marx N, Müller-Wieland D, Möllenhoff K, Seyfarth M, Kollmann M, Kobbe G. Wearable based monitoring and self-supervised contrastive learning detect clinical complications during treatment of Hematologic malignancies. *NPJ Digit Med.* 2023 Jun 2;6(1):105. doi: 10.1038/s41746-023-00847-2. PMID: 37268734; PMCID: PMC10238496.

Zusammenfassung Deutsch

Kontinuierliches, nicht invasives Monitoring von Vitalparametern mittels eines *Wearables*, eines kleinen kabellosen tragbaren Messgerätes, gewinnt im klinischen Alltag immer mehr an Bedeutung. Bisherige Standards der Überwachung von Patienten sind zeitintensiv und bedeuten für pflegerisches und ärztliches Personal eine große Arbeitslast. Insbesondere ambulante Patienten während und nach intensiver Chemotherapie sind in der Phase der Neutropenie sehr vulnerabel für schwerwiegende klinische Komplikationen (SCC). Diese äußern sich unter anderem in Form von Infektionen, die vor allem bei ambulanter Führung der Patienten aufgrund einer Monitoringlücke oft erst zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt erkannt werden. Sie gehen in der Regel mit Veränderungen der Vitalparameter und körperlichen Symptomen einher. Gerade hier könnte der Einsatz von *Wearables* in Kombination mit Algorithmen basierend auf künstlicher Intelligenz (KI) helfen die klinischen Standards zu verbessern. KI könnte Veränderungen der Vitalparameter automatisch erkennen, analysieren und in klinische Informationen umwandeln. Morbidität und Mortalität durch SCC könnten durch eine frühere Diagnose gesenkt werden.

Mit der CoMMoD-CAST-Studie wurde von Mai 2019 bis Februar 2020 bei 25 ambulant geführten hämato-onkologischen Patienten nach intensiver Chemotherapie die Machbarkeit dieses Ansatzes geprüft. Die Patienten trugen während des Behandlungszeitraumes das Everion der Firma Biovotion, ein *Wearable*, welches kontinuierlich und nicht-invasiv verschiedene Vitalparameter aufzeichnet. Zu keiner Zeit der Studienteilnahme wurde durch die aufgezeichneten Daten eine klinische Handlung ausgelöst. Eine Auswertung der Daten erfolgte retrospektiv. Endpunkte der Studie waren die Adhärenz und die Qualität der Daten, insbesondere der mittels *Wearables* erhobenen (Vital-)parameter. Außerdem wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der subjektiv wahrgenommenen Symptomlast und den aufgezeichneten Parametern untersucht. Begründet durch das Studiendesign fanden im Durchschnitt alle drei Tage Studienvisiten durch einen der Prüfarzte statt, wobei jedes Mal ein Sicherheitscheck durchgeführt und ein standardisierter Prüf- und Fragebogen ausgefüllt wurde.

Die Rekrutierungsrate lag bei 71,4 %. 22 der 25 Patienten beendeten die Studie regulär und nur drei Patienten brachen sie vorher ab. Als Adhärenzmaß wurde die Aufzeichnungszeit (als Anteil pro Tag berechnet) unabhängig von der Qualität der Daten genommen. Diese war mit durchschnittlich 84,6 % (76,3 - 90,2 IQR) im Vergleich zu anderen ähnlichen Studien hoch und spricht für eine gute Akzeptanz des *Wearables*. Es bestanden kaum Probleme bei der Gerätehandhabung und auch die Belastung durch das Tragen des Gerätes ist als gering einzustufen. Zur Beurteilung der Datenqualität wurde die interpretierbare Zeit, welche eine Beurteilung der aufgezeichneten Vitalparameter nach vom Hersteller angegebenen Qualitätsindizes zulässt, definiert. Hier zeigte sich ein sehr heterogenes Bild in der Aufzeichnungsqualität der unterschiedlichen Parameter. Am besten schnitt die Messung des täglichen Energieverbrauches ab, gefolgt von Herz- und Atemfrequenz. Nicht verwertbar für ein suffizientes kontinuierliches Monitoring ist die Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung. Es konnte keine Korrelation zwischen den aufgezeichneten Vitalparametern und der subjektiven Symptomlast beobachtet werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Frage nach der Machbarkeit eines kontinuierlichen, nicht-invasiven Monitorings mit Blick auf die Adhärenz bei diesem besonders gefährdeten Patientenkollektiv gegeben ist. Auch die Geräteperformance ist als zufriedenstellend anzusehen.

Zusammenfassung Englisch

Continuous, non-invasive monitoring of vital parameters using a wearable, a small wireless portable device, gets increasingly important in everyday clinical practice. Previous standards of monitoring patients are time-consuming and entail a heavy workload on nursing and medical staff. Especially ambulatory hemato-oncological patients receiving intensive chemotherapy are very vulnerable to serious clinical complications (SCC) during the neutropenia phase. These complications manifest for example in form of infections. They are often not detected until an advanced stage, especially when patients are managed as outpatients. This could be related to a gap of monitoring. Infections are usually accompanied by a change in vital signs and physical symptoms perceived by the patient. The use of wearables in combination with algorithms based on artificial intelligence (AI) could help to improve clinical standards closing this gap of monitoring. AI could automatically detect and analyze changes in vital signs and convert them into reliable clinical information. Furthermore, morbidity and mortality from SCC could be reduced.

In anticipation of this future approach we designed a feasibility study, which will be subject of this dissertation. The observational CoMMoD-CAST study was conducted from May 2019 to February 2020 in 25 outpatients with hemato-oncological malignancies receiving intensive chemotherapy. Aim of the study was to prove the feasibility of this approach. Patients wore Biovotion's Everion during a treatment period, which continuously and non-invasively recorded a wide variety of vital signs. No clinical action was carried out as a response to the recorded data at any time during the study participation. The data were evaluated retrospectively. Endpoints of the study were the feasibility of continuous, non-invasive monitoring, patient adherence, device performance, and analysis of a possible association between patients' subjectively perceived symptom burden and the recorded parameters. Justified by the study design, study visits by one of the investigators on average took place every 3 days. Each time a safety check, a standardized test and questionnaire were completed.

The recruitment rate was 71.4 %. Twenty-two of the 25 patients included completed the study and only 3 discontinued. The recording time (calculated as the proportion per day), irrespective of the recording quality of the data, was used as a measurement of adherence. This was on average 84.6 % (76.3 - 90.2 IQR), which was high compared to other studies and indicates a good acceptance of the wearable. The handling of the device hardly caused any problems and the burden caused by wearing the device can also be classified as low. To assess the data quality, the interpretable time, allowing an assessment of the recorded vital signs, was defined according to quality indices specified by the manufacturer. This revealed a heterogeneous picture of the recording quality of the various parameters. The measurement of daily energy consumption performed the best, followed by heart rate and respiratory rate. The recording of oxygen saturation was considered to be unreliable for sufficient continuous monitoring. No correlation could be observed between the recorded vital parameters and the subjective symptom burden. In conclusion, our feasibility study shows a positive result concerning the continuous, non-invasive monitoring with regard to adherence in this particularly vulnerable patient population. The device performance was proven to be sufficient for collecting data.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------------|---|
| ACE | Angiotensin Converting Enzyme |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| AE | <i>Adverse Event</i> (=Unerwünschtes Ereignis) |
| AF | Atemfrequenz |
| CoMMoD-CAST | <i>Continuous vital sign Monitoring (CVSM) with a Mobile Device in patients receiving intensive Chemotherapy or Allogenic/ autologous blood Stem cell Transplantation</i> |
| CRAB-Kriterien | <i>HyperCalcaemia, Renal failure, Anemia, Bone lesions</i> |
| CRF | <i>Case Report Form</i> |
| CRP | C reaktives Protein |
| CT | Computertomographie |
| CTCAE | <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i> |
| CVSM | <i>Continous Vital Sign Monitoring</i> |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| G-CSF | Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor |
| g | Gramm |
| GGT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| HAM | Hochdosiertes Cytosin-Arabinosid und Mitoxantron |
| HRV | Herzfrequenzvariabilität |
| IgA | Immunglobulin A |
| IgG | Immunglobulin G |
| IL 6 | Interleukin 6 |
| IQR | Interquartilsabstand |
| ISS | <i>International Staging System</i> |
| kOhm | Kiloohm |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| mAh | Milliamperstunden |
| MCL | Mantelzelllymphom |
| MGUS | Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz |
| mm | Millimeter |
| MM | Multiples Myelom |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| ms | Millisekunde |
| µl | Mikroliter |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom(e) |
| nl | Nanoliter |
| PRO | <i>Patient Reported Outcome</i> |
| RPM | <i>Remote Patient Monitoring</i> (=Fernüberwachung) |
| qSOFA | <i>quick Sequential Organ Failure Assessment</i> |
| SCC | Schwerwiegende klinische Komplikation(en) (=severe clinical complication(s)) |
| SLiM-CRAB-Kriterien | <i>Sixty percent bone marrow plasma cells involved:uninvolved serum free Light chain ratio ≥ 100 > 1 focal lesions on MRI studies</i> |
| WHO | CRAB-Kriterien <i>World Health Organization</i> |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Hämatookologische Hintergründe | 1 |
| 1.1.1 Hämatookologisches Erkrankungsspektrum der Studienteilnehmer | 1 |
| 1.1.2 Akute myeloische Leukämie | 2 |
| 1.1.3 Multiples Myelom | 3 |
| 1.1.4 Non-Hodgkin-Lymphome | 5 |
| 1.1.5 Therapieassoziierte Komplikationen und deren Management..... | 6 |
| 1.1.6 Bedeutung der Vitalparameterüberwachung | 7 |
| 1.2 <i>Wearables</i> und ihr Einsatzbereich | 8 |
| 1.2.1 <i>Wearables</i> in der Medizin..... | 9 |
| 1.2.2 <i>Wearables</i> im alltäglichen Leben | 11 |
| 1.3 Ziele der Dissertation..... | 12 |
| 2. Material und Methoden | 13 |
| 2.1 Studiendetails..... | 13 |
| 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der CoMMoD-CAST-Studie | 13 |
| 2.3 Verwendetes Gerät..... | 14 |
| 2.4 Ablauf der Studie | 16 |
| 2.4.1 Studieneinschluss..... | 16 |
| 2.4.2 Erstbesuch..... | 17 |
| 2.4.3 Versorgungsstandard | 19 |
| 2.4.4 Patientenedukation..... | 20 |
| 2.4.5 Studienvisiten | 21 |
| 2.5 Festlegung der Events durch SCC | 22 |
| 2.6 Patientenrekrutierung und -population | 25 |
| 2.7 Datenverarbeitung und Statistik..... | 28 |
| 3. Ergebnisse | 29 |
| 3.1 Studienverlauf..... | 29 |
| 3.2 Technische Aspekte: Aufzeichnung Vitalparameter und interpretierbare Zeit | 31 |
| 3.3 „Vulnerable Patientenkohorte“ | 32 |
| 3.4 Sicherheit | 36 |
| 3.5 Anwendung des Gerätes in der Studie..... | 36 |
| 3.6 Studienabbruch und Symptomlast der ambulanten Patienten..... | 37 |
| 3.7 Darstellung des Aktivitätsniveaus und der Herzfrequenz im Studienverlauf..... | 40 |
| 4. Diskussion und Schlussfolgerung | 42 |
| 4.1 Aspekte der Patientenkohorte | 42 |

| | |
|---|-----------|
| 4.2 Adhärenzraten..... | 44 |
| 4.3 Technische Einschränkungen und weitere Limitierungen..... | 45 |
| 4.4 Bezug zu „vulnerabler Patientenkohorte im ambulanten Setting“ | 46 |
| 4.5 Einschätzung der Geräteauswahl..... | 47 |
| 4.6 Symptomlast | 48 |
| 4.7 Datenqualität und Datenplausibilität | 50 |
| 4.8 Schlussfolgerung..... | 52 |
| 5. Literatur und Quellenverzeichnis | 54 |
| 6. Anhang..... | 58 |
| 7. Abbildungsverzeichnis | 64 |
| 8. Tabellenverzeichnis | 64 |

1. Einleitung

Das kontinuierliche nicht-invasive *Monitoring* von klassischen Vitalparametern und anderen Parametern im Rahmen der CoMMoD-CAST-Studie (*Continuous vital sign Monitoring (CVSM) with a Mobile Device in patients receiving intensive Chemotherapy or Allogenic/ autologous blood Stem cell Transplantation*) wurde bei Patienten mit hämatonkologischer Grunderkrankung, die eine Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie benötigten, durchgeführt. Diese Patientengruppe wurde ausgewählt, da hier besonders im Rahmen der Neutropenie nach der Chemotherapiegabe Infektionen oder Nebenwirkungen der eingesetzten Therapeutika als schwerwiegende klinische Komplikationen (severe clinical complications (SCC)) zu erwarten sind. Besonders ambulant geführte Patienten im Vergleich zu stationären Patienten mit einem reduzierten klinischen Monitoring profitieren hier von einer frühzeitigen Diagnosestellung zur Reduktion von Morbidität und Mortalität. Die Hypothese dieser Studie ist, dass man durch eine kontinuierliche nicht-invasive Überwachung von Vitalparametern durch ein *Wearable* und mithilfe von Analysen mit künstlicher Intelligenz eine frühzeitigere Erkennung der SCC erreichen kann. Diese Arbeit umfasst als ersten Schritt eine Machbarkeitsstudie mit der Teilnahme von 25 ambulanten Patienten, um die Adhärenz in Bezug auf die Nutzung des *Wearables* in dieser Kohorte, dessen Sicherheit und die Interpretierbarkeit der Aufzeichnungen zu beurteilen. Außerdem wurde die subjektive Symptomlast der Patienten anhand von Patient Reported Outcomes (PROs) ermittelt, um eine Verbindung zu den durch das *Wearable* aufgezeichneten Parametern zu überprüfen und um zu untersuchen, ob die subjektive Symptomlast einen Einfluss auf die Adhärenz zum *Wearable* hat.

1.1 Hämatonkologische Hintergründe

1.1.1 Hämatonkologisches Erkrankungsspektrum der Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer wiesen jeweils eine der folgenden hämatonkologischen Erkrankungen auf: Akute myeloische Leukämie (AML), Multiples Myelom (MM) oder Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (Fokus Mantelzelllymphom). Im Folgenden wird jede Erkrankung kurz vorgestellt und die bei den Studienteilnehmern durchgeführten Therapieprinzipien kurz erläutert.

1.1.2 Akute myeloische Leukämie

Die akute myeloische Leukämie ist eine Erkrankung, die hauptsächlich ältere Menschen betrifft. Pro 100.000 Einwohner beträgt die Häufigkeit etwa 3,7 Erkrankungen pro Jahr. Mit dem Alter steigt auch die Inzidenz der Erkrankung an. Das mediane Erkrankungsalter erwachsener Patienten liegt bei 72 Jahren (1). Pathophysiologisch ist die AML eine klonale Stammzellerkrankung, bei der es zur unkontrollierten Proliferation von Zellen der myeloischen Zellreihe kommt. Die regulären Mechanismen der Zellerneuerung, Proliferation und Differenzierung werden durch Erwerb von genetischen Veränderungen wie Mutationen und *Gen-Rearrangements* verändert (2). Neben dem sporadischem Auftreten und genetischen Prädispositionen erhöhen die Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Benzol oder vorangegangene Zytostatika-Therapien anderer Malignome das Risiko für das Auftreten der Erkrankung (3). Bei Diagnosestellung findet sich bei etwa 60 % der Patienten eine Leukozytose und leukämische Blasten als Zeichen der Ausschwemmung der Leukämiezellen im peripheren Blut. Durch Verdrängung der gesunden Hämatopoese kommt es im Verlauf häufig zu einer Leukozytopenie, Anämie und Thrombozytopenie. Daraus resultierend erklären sich die Symptome der vermehrten Infektanfälligkeit, Schwäche, Blässe und Müdigkeit und spontanen Blutungskomplikationen. Um die Diagnose einer AML zu stellen, wird das periphere Blut unter anderem durch ein Blutbild, ein Differentialblutbild, die Laktatdehydrogenase (LDH) und Harnsäure als Zellzerfallsmarker, eine Gerinnungsdiagnostik und einen Blutausschmich untersucht. Zur weiteren Diagnostik wird außerdem eine Knochenmarkspunktion mit zytologischer Untersuchung der Ausstrichpräparate durchgeführt. Kommt es zu einer *Punctio sicca*, wobei keine ausreichende Zellmenge zur Untersuchung gewonnen werden kann, muss eine Knochenmarksbiopsie vorgenommen werden. Finden sich mehr als 20 Prozent myeloische Blasten im Knochenmark oder peripheren Blut, ist die Diagnose der AML zu stellen. Zusätzlich erfolgt eine Immunphänotypisierung zum Nachweis spezifischer Oberflächenantigene und genetische Analysen bezüglich der Zytogenetik und ein *Screening* auf genetische Mutationen und *Gen-Rearrangements* (4). Nach der aktuellen WHO (*World health Organization*) Klassifikation aus dem Jahr 2016 werden verschiedene Subtypen der AML unterschieden, wobei als Kriterien die Kombination klinischer Merkmale, die Morphologie der Zellen, der Immunphänotyp, zytogenetische und molekulargenetische Merkmale dienen (5). Die Entscheidung, welche Therapie der Patient erhält, ist multifaktoriell geprägt. Besonderen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben in erster Linie unter anderem die vorliegenden zytogenetischen Veränderungen und somati-

schen Mutationen (2), anhand derer die Patienten in drei Risikogruppen (günstig, intermediär, ungünstig) eingeteilt werden (4). Weiterhin mit eingehend in die Therapieentscheidung sind das Alter des Patienten, Komorbiditäten und der persönliche Patientenwunsch. Kurativ intendiert erhalten die meisten Patienten mit AML eine Induktionstherapie mit Cytarabin und Anthrazyklinen (6), in welcher eine komplette Remission, also eine massive Reduktion der Tumorzellen, angestrebt wird. Darauf folgt die Konsolidierungstherapie, mit dem Ziel die Remission zu erhalten. Je nach Risikostratifizierung erhalten die Patienten anschließend bei intermediärem Risiko abhängig von der Verfügbarkeit eines Stammzellspenders und bei hohem Risiko eine allogene Stammzelltransplantation. Bei Patienten mit niedrigem Risiko strebt man eine 4-zyklige Konsolidierungstherapie mit intermediär oder hochdosiertem Cytarabin an. Teilweise erfolgt eine zusätzliche Gabe von G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor). Die Neutropenie nach jedem Zyklus dauert durchschnittlich 7 bis 11 Tage (7). Patienten, bei denen eine palliative Erkrankungssituation vorliegt, können mit niedrigdosiertem Cytarabin, hypomethylierenden Substanzen oder dem Ansatz der *Best supportive Care* behandelt werden. In der ambulanten Kohorte der CoMMoD-CAST-Studie nahmen Patienten teil, die einen Zyklus der Konsolidierungstherapie erhielten.

1.1.3 Multiples Myelom

Das MM ist eine Erkrankung, von der Männer mit einem Verhältnis von 3:2 häufiger betroffen sind als Frauen. In Deutschland liegt die Anzahl der Neuerkrankungen bei 3-6 pro 100.000 Einwohner und das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnosestellung bei circa 70 Jahren (8). Es gehört zu den hämatologischen Neoplasien und beruht auf einer monoklonalen Plasmazellvermehrung, welche diffus im Knochenmark stattfindet. Dadurch wird die normale Hämatopoese verdrängt und Osteoklasten werden durch die monoklonale Zellklone aktiviert. Es kommt zu osteolytischen Prozessen durch eine erhöhte Knochenresorption im Rahmen eines unausgeglichene Knochenumbaus (9), dem Nachweis von monoklonalem Protein in Serum oder Urin und weiteren Endorganschäden (10). Die produzierten monoklonalen Immunglobuline sind meistens vom Typ IgG (Immunglobulin G) oder IgA (Immunglobulin A). Weiterhin können zusätzlich oder ausschließlich klonale Leichtketten, auch Bence-Jones-Protein genannt, produziert werden. Die Endorganschäden werden nach den CRAB-Kriterien definiert, was für „*HyperCalcemia*“, „*Renal insufficiency*“, „*Anemia*“ und „*Bone lesions*“ steht. Initial klagen die meisten Patienten über typische Symptome einer Anämie wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit,

vermehrte Infektionen, Knochenschmerzen und pathologische Frakturen (11). Vorstufen des symptomatischen Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), das Smoldering Myelom und das Plasmozytom. Diagnostisch sollte bei Verdacht auf ein symptomatisches MM eine Blutentnahme zum Anfertigen eines Blutbildes und Blutausstriches (z.B. zur Feststellung einer Plasmazelleukämie und unspezifischen Veränderungen wie Geldrollenbildung) erfolgen. Außerdem sollten Nierenwerte, Elektrolyte und Leberwerte bestimmt werden. LDH und β_2 -Mikroglobulin haben eine prognostische Bedeutung. Im Blut sollte mittels Immundefixationselektrophorese nach dem sogenannten M-Protein, dem Anteil von monoklonalem Protein an den gesamten Immunglobulinen, gesucht werden. Im Urin sowie auch im Blut können häufig freie Leichtketten gefunden werden (12). Als bildgebende Maßnahmen zur Detektion von Osteolysen und Osteopenie wird in der Regel ein Low-Dose-Ganzkörper-CT oder ein Ganzkörper-MRT durchgeführt. Zur Diagnosestellung erfolgt eine Knochenmarkspunktion. Nach den aktualisierten Diagnosekriterien von 2014 liegt ein MM vor, wenn $\geq 10\%$ monoklonaler Plasmazellen nachgewiesen werden können, mindestens ein Endorganschaden vorliegt oder einer der beschriebenen Biomarker der SLiM-CRAB-Kriterien zutrifft (13). Eine Stadieneinteilung des multiplen Myeloms kann nach Durie und Salmon erfolgen, welche einen Rückschluss auf die Tumormasse zulässt (14). Alternativ kann eine Einteilung nach dem *International Staging System (ISS)* erfolgen, welche besser für eine prognostische Abschätzung geeignet ist. Eine Behandlungsindikation besteht generell bei klinischer Symptomatik oder bei Vorliegen eines der CRAB-Kriterien. Ziele der Behandlung sind das Erreichen einer Stabilisierung, Symptomlinderung und Remission. In der Erstlinientherapie unterscheidet man zur Abschätzung des Risikoprofils zwei Gruppen von Patienten, welche ein unterschiedliches Therapieziel haben. Einerseits gibt es Patienten, welche tendenziell eher jünger sind, über gute Organfunktionen verfügen und Stammzellen haben, welche für eine autologe Stammzelltransplantation mobilisiert werden können. Die andere Gruppe von Patienten sind eher älter, zeichnen sich durch eine vorliegende Multimorbidität aus oder verfügen nicht über eine adäquate Stammzellenreserve. Für die erst genannte Gruppe empfiehlt sich als Therapieziel eine Hochdosischemotherapie mit Melphalan mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (15). Initial erhält diese Gruppe eine Induktionstherapie, deren Ziel es ist, bei geringer Toxizität das Wachstum der monoklonalen Zellklone für einen kurzen Zeitraum zu stoppen und idealerweise bereits eine Remission zu erzielen. Darauf wird eine Stammzellmobilisierung aus dem Knochenmark ins periphere Blut durchgeführt,

welches beispielsweise mit der Gabe von Cyclophosphamid und hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wie Pegfilgrastim oder G-CSF erfolgt (16). Es erfolgt eine Entnahme von Stammzellen mittels eines Aphereseverfahrens und eine anschließende Kryokonservierung bis zur autologen Stammzelltransplantation (17). Während dieses Therapieabschnitts („Cyclophosphamidmobilisierungstherapie“) erfolgte eine Teilnahme an der CoMMoD-CAST-Studie. Der weitere Therapieverlauf nach Studienteilnahme sah in der Regel erst eine Hochdosischemotherapie und anschließend eine autologe Stammzelltransplantation zur Wiederherstellung der Hämatopoese vor. Anschließend werden die Patienten in der Regel einer Erhaltungstherapie zugeordnet.

1.1.4 Non-Hodgkin-Lymphome

NHL sind sehr heterogene Erkrankungen, welche vom lymphatischen System (B- oder T-Zellen) ausgehen. Eine Unterscheidung dieser Gruppe beruht auf einer Einteilung nach Zelltyp (B-/T-Zelle) und einer Unterscheidung nach Malignitätsgrad in niedrigmaligne/indolent und hochmaligne/ aggressiv. Im Jahr 2013 lag die Erkrankungsrate je 100.000 Einwohner bei gerundet 27 Fällen und die Anzahl an Neuerkrankungen insgesamt bei 16.650 in Deutschland (18). Das zu den indolenten B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen zählende Mantelzelllymphom (MCL) ist mit einer Inzidenz von 1-2 / 100.000 / Jahr eine eher seltene Erkrankung. Der prozentuale Anteil des MCL an den diagnostizierten NHL des Erwachsenenalters liegt bei 3 - 10 % und das mediane Alter der Patienten bei Diagnosestellung liegt bei 68 Jahren (19). Häufige Symptome sind Leistungsabfall, Müdigkeit und das Vorliegen einer B-Symptomatik. Ebenfalls mit einem MCL einhergehend sind eine Splenomegalie, Lymphknotenvergrößerungen oder eine Lymphozytose im peripheren Blut. Um die Diagnose eines MCL stellen zu können, wird in der Regel ein Präparat eines suspekten Lymphknotens (Biopsie) histopathologisch untersucht und ebenfalls immunhistochemisch aufgearbeitet (20). In den meisten Fällen kann eine Diagnose erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt werden und bei 80-90 % der Patienten liegt bereits eine Knochenmarksinfiltration oder eine andere extranodale Manifestation vor (21). Hierbei tritt häufig eine Panzytopenie aufgrund der Verdrängung der normalen Hämatopoese auf. Für die Wahl des richtigen Therapieschemas spielen das Alter des Patienten und seine Komorbiditäten, das Krankheitsstadium und die zu erwartende Toxizität der Chemotherapeutika eine Rolle. Klassischerweise wird bei jüngeren Patienten (≤ 65 Jahre) eine Induktionstherapie und eine anschließende hochdosierte Konsolidierungstherapie mit autologer Stammzelltrans-

plantation durchgeführt (22). Die Patienten, die an der CoMMoD-CAST-Studie teilnahmen, erhielten ein intensiviertes Chemotherapiekonzept mit hochdosiertem Cytosin-Arabinosid und Mitoxantron (HAM).

1.1.5 Therapieassoziierte Komplikationen und deren Management

Die Durchführung eines intensivierten Chemotherapiekonzeptes birgt für die Patienten die Gefahr einiger teilweise schwerwiegender klinischer Komplikationen, obwohl sie eine leitliniengerechte antivirale und antimikrobielle Infektionsprophylaxe erhalten (23). Die häufigsten klinischen Komplikationen sind infektiöser Genese. In der JALSG AML201 *study* wurde davon berichtet, dass bei 81,9 % der AML-Patienten während der Konsolidierungstherapie eine febrile Neutropenie, bei 21,9 % eine Bakteriämie/Fungämie und bei 9,1 % Infektionen der Lunge mindestens einmal auftraten (24). Die febrile Neutropenie ist definiert als orale Temperatur einmalig über 38,5 °C oder eine Stunde lang über 38 °C und einen Wert der neutrophilen Granulozyten unter 500 / µl (25). Nachweislich korrelieren Dauer und Tiefpunkt einer Neutropenie mit dem zeitlichen Auftreten von Fieber und Infektionen (26). Die Dauer der Neutropenie wird vor allem durch die Intensität der Chemotherapie und deren Toxizität bestimmt. Beispielsweise wird bei den AML-Konsolidierungstherapiezyklen mit einem neutropenem Zeitraum von durchschnittlich 7 bis 11 Tagen gerechnet, in welchem die Patienten besonders anfällig für Infektionen sind (7). Damit stellen sie eine besondere Hochrisikopopulation dar. Allerdings können auch Komplikationen anderer Genese wie Blutungsereignisse, Herzrhythmusstörungen oder auch allergische Reaktionen auf verabreichte Chemotherapeutika, zu jedem anderen Zeitpunkt eines Therapiezyklus auftreten. Neben einer erhöhten Morbidität und Mortalität für den Patienten führen die aufgeführten Komplikationen zu verlängerten Krankenhausaufenthalten und erhöhten Kosten im Gesundheitssystem (27).

Pathophysiologisch führt die Toxizität der Chemotherapeutika zu einer stark reduzierten humoralen und zellulären Immunkompetenz, welche laborchemisch beispielsweise an der reduzierten Zahl neutrophiler Granulozyten zu sehen ist. Dies begründet eine gesteigerte Anfälligkeit für Infektionen der verschiedenen Organsysteme. Hinzukommend bewirken die Chemotherapeutika in ihrem ausgeprägten Nebenwirkungsprofil eine Störung der Haut- und Schleimhautbarriere. Klinisch präsentiert sich dies bei Patienten beispielsweise als Mukositis. Dies erhöht das Risiko für Infektionen mit körpereigenen Keimen, welche beispielsweise aus der Darmflora entstammen können (endogene Infektionen). Aber auch

externe Krankheitserreger können Verursacher dieser infektiösen Komplikationen sein. Im Jahr 2013 wurden bei neutropenem Fieber am häufigsten koagulasenegative Staphylokokken aus Blutkulturen isoliert. Allerdings konnten in der Mehrzahl der Fälle (ca. 59 %) kein Ort und keine Quelle der Infektion gefunden werden (28). Klinisch zeigen neutropene Patienten oft sehr lange keine klassischen Infektionszeichen, womit Fieber häufig das zuerst auftretende und auch einzige Symptom darstellt (28). Deshalb sind fulminante, septische Krankheitsverläufe sehr gefürchtet. In der Literatur variieren die Angaben zu septischen Krankheitsverläufen bis hin zur Maximalform des septischen Schockes bei neutropenen Patienten zwischen 7 und 45 % (29). Um dies zu vermeiden, ist eine frühestmögliche Diagnose von essentieller Bedeutung. Da es kein einzelnes Leitsymptom gibt, stellt das rechtzeitige Erkennen einer Sepsis nach wie vor eine große Herausforderung dar, vor allem bei ambulant geführten, neutropenen Patienten nach intensiver Chemotherapie. Hier liegt bei den Patienten auch eine hohe Eigenverantwortung sich selbst im Falle einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes unverzüglich über bereitgestellte Notfalltelefonnummern in der zuständigen Fachabteilung zu melden. Während des Studienzeitraumes waren reguläre Arzt-Patienten-Kontakte im ambulanten Setting in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Universitätsklinik Düsseldorf meist dreimal wöchentlich nach intensiver Chemotherapie vorgesehen. Im präklinischen Setting und auf Normalstation findet zur Erkennung von gefährdeten Patienten der *qSOFA-Score* (*quick Sequential Organ Failure Assessment*) Anwendung. Wenn zwei oder mehr der nachfolgenden Kriterien positiv sind, wird eine septische Organdysfunktion mit schlechter Prognose wahrscheinlicher. Die Kriterien sind eine Atemfrequenz von ≥ 22 / min, ein systolischer Blutdruck < 100 mmHg und eine Vigilanzminderung / veränderter mentaler Status (30). Sobald der klinische Verdacht besteht, sollten innerhalb einer Stunde Blutkulturen abgenommen werden und eine kalkulierte empirische Breitspektrumantibiotikagabe (wie beispielsweise mit Piperacillin / Tazobactam) erfolgen.

1.1.6 Bedeutung der Vitalparameterüberwachung

Die klinische Bedeutung der Vitalparameterüberwachung zur frühzeitigen Detektion von Komplikationen ist sehr hoch. Die klassischen Parameter stellen dabei Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur, Atemfrequenz und die Sauerstoffsättigung dar. Jedem einzelnen Parameter werden in der klinischen Interpretation physiologische Referenzbereiche zugeordnet.

Infektionen, die einen septischen Krankheitsverlauf nehmen, äußern sich zu Beginn durch eine erhöhte Aktivität des sympathischen Anteils des vegetativen Nervensystems. Es kommt zu einer vermehrten Freisetzung von Kortisol und Katecholaminen. Detektierbar wird dies über eine Veränderung der Vitalparameter: Anstieg der Herzfrequenz, Erhöhung / Erniedrigung der Körpertemperatur und Anstieg der Atemfrequenz.

Auch Komplikationen nicht-infektiöser Genese können über Vitalparameteränderungen erkannt werden. Dem Parameter der Herzfrequenzvariabilität (HRV) wird in der Neurologie zur Erkennung von autonomen Beeinträchtigungen und zur Vorhersage der Prognose bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen Bedeutung zuteil (31). Sie ist ein Maß für die Variation der Herzfrequenz durch Veränderung der Intervalle zwischen den einzelnen Herzschlägen unter Einfluss des vegetativen Nervensystems.

Im ambulanten und normalstationären Bereich werden die Vitalparameter auch heutzutage meist manuell durch das Pflegepersonal nach vorgeschriebenen Richtlinien erhoben. Dieser Vorgang ist im klinischen Alltag oft zeitaufwändig und führt zu einer hohen Arbeitsbelastung. Eine Studie, die an einem großen städtischen Lehrkrankenhaus in New South Wales durchgeführt wurde, demonstrierte, dass nur in 6 - 21 % der Fälle der Vitalparameterüberwachung die geforderten Richtlinien eingehalten wurden. Es wurde geschlossen, dass der Faktor der verfügbaren Zeit die Vollständigkeit maßgeblich beeinflusst (32). Eine zukünftige Lösung dieses Problems könnte die kontinuierliche, nicht invasive Überwachung mittels eines *Wearables* bieten. Neue Technologien wie *Wearables* sollten im Rahmen der zunehmenden Digitalisierung verstärkt in den klinischen Alltag integriert werden und können so viele neue Möglichkeiten eröffnen. Außerdem könnte ihre Nutzung das Pflegepersonal entlasten (33).

1.2 Wearables und ihr Einsatzbereich

Wearables sind kleine, tragbare, kabellose Aufzeichnungsgeräte, welche eine kontinuierliche, lückenlose und nicht invasive Aufzeichnung von gesundheitsbezogenen Daten ermöglichen (34). Getragen werden können die *Wearables* an diversen Stellen am Körper, wie beispielsweise um die Brust, am Oberarm, um die Taille, am Handgelenk oder an vielen anderen Körperstellen. Es gibt verschiedenste Arten von *Wearables*: in Form von Kleidungsstücken, Armbändern, Uhren, Brillen, aufklebbaren *Patches* (eine Art Pflaster), Smartphones etc. (33). Am weitesten verbreitet ist die Nutzung von Fitness-Armbändern oder Smartphones. Die heute erhältlichen *Wearables* können neben den klassischen

Vitalparametern (Herzfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung) auch zahlreiche weitere Parameter wie EKG (Elektrokardiogramm), Herzfrequenzvariabilität, Schlafqualität, Aktivitätsparameter (Schrittzahl, Schrittfrequenz) etc. aufzeichnen (35). Mithilfe von Anwendungssoftware können die generierten Daten für den Nutzer gespeichert und analysiert werden. Diese gesammelten Daten können für sich alleine oder in Kombination mit anderen Informationen (wie zum Beispiel von Patienten berichtete Symptome) verwendet werden, um den jeweiligen Gesundheitszustand des Trägers zu bewerten (wie beispielsweise SCC, Rehospitalisierungen, Leistungsstatus, körperliche Aktivität etc.) (36). Die Datenerfassung kann je nach Einstellung oder persönlicher Präferenz in Echtzeit oder auch offline erfolgen.

Bei der Auswahl des passenden *Wearable* für den Einsatz im medizinischen Bereich spielt insbesondere eine gute Nutzen- / Risikoabwägung eine tragende Rolle. Beispielsweise wurde bei der Verwendung eines EKG-Pflasters in einer Studie zur Detektion von Vorhofflimmern vermehrtes Auftreten von Hautirritationen festgestellt, welches in der Mehrzahl auch zu einem Studienabbruch der Teilnehmer führte (37). Ebenfalls entscheidend ist die Genauigkeit der ermittelten Daten durch das *Wearable* und die Auswirkung von Messfehlern auf Forschungsergebnisse. In einigen Studien wurde nachgewiesen, dass insbesondere Messungen der Herzfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität mittels Photoplethysmographie eine gute Belastbarkeit zeigen. Limitationen stellen hier vor allem Bewegungsartefakte bei einer höheren Bewegungsaktivität dar (38). Andere mögliche potentielle Ungenauigkeiten können durch verschiedene Hauttypen entstehen (39). Für das in der CoMMoD-CAST-Studie verwendete Gerät Everion von Biovotion wurden folgende Faktoren, die die Geräte-Performance beeinflussen benannt: Hautdurchblutung, Tattoos und rhythmische Bewegungen. Eine negative Beeinflussung der Hautdurchblutung kann durch zu langes Tragen eines *Wearables* an der gleichen Stelle und damit erhöhtem Anpressdruck entstehen (40). Die Genauigkeit der Angabe der Herzfrequenz für das Everion wurde mit ± 5 Schlägen / min bei Bewegung angegeben (39).

1.2.1 Wearables in der Medizin

Am häufigsten werden *Wearables* zur kontinuierlichen Fernüberwachung ambulanter Patienten mit chronischen Erkrankungen verwendet, aber auch im stationären Bereich werden sie eingesetzt (41). In zurückliegenden klinischen Studien wurden *Wearables* häufig erfolgreich zur Aktivitätsüberwachung genutzt. Unter anderem wurde die

Aktivität bei kardiochirurgischen Patienten nach Operation beurteilt, bei der Beratung von Diabetespatienten das Aktivitätsniveau gemessen und bei ambulanten Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung wurde eine Bewegungsberatungsstrategie begleitet (42,43). Auch in der Kardiologie wurden *Wearables* klinisch bereits breitflächig eingesetzt, unter anderem in einer groß angelegten Studie mit 2659 Teilnehmern zur Detektion von neu aufgetretenem Vorhofflimmern (37).

In der Onkologie bleibt der Einsatz von *Wearables* zum aktuellen Zeitpunkt hinter anderen Fachbereichen zurück, obwohl der Einsatz dieser neuen Technologien in der Krebsbehandlung und -forschung weitreichende neue Möglichkeiten eröffnen würde (44). Besonders der ambulante onkologische Patient könnte von einer kontinuierlichen, nicht invasiven Überwachung mittels eines kleinen tragbaren Gerätes profitieren, da hier im Vergleich zum stationären Setting eine niedrigere Monitoringfrequenz besteht.

Außerdem könnte es den Patienten ermöglichen ihren eigenen täglichen Routinen nachzugehen und somit die individuelle Lebensqualität erhöhen. In klinischen Studien zum Einsatz von *Wearables* bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung wurden bisher vor allem die physische Aktivität und Bewegungsparameter erfasst und untersucht (45). Es wurde beschrieben, dass eine geringe oder abnehmende körperliche Aktivität des Patienten als Hinweis auf eine Zunahme der Symptomlast verstanden werden kann und ein Maß für die allgemeine Leistungsfähigkeit sein kann (46). Andere Parameter wie beispielsweise Schlafverhalten und Herzfrequenz in Bezug auf die Lebensqualität oder *Patient Reported Outcomes* (PROs) von Krebspatienten sind bisher nur unzureichend untersucht (46). Onkologische Patienten sind im Allgemeinen psychisch oft sehr durch ihre Erkrankung belastet. Deswegen ist ein weiterer wichtiger zu untersuchender Punkt die Akzeptanz eines *Wearables* und dessen eigenständige Handhabung durch den Patienten. Es gilt sicherzustellen, dass eine kontinuierliche Fernüberwachung keine zusätzliche Bürde darstellt. In einer Studie mit ambulant geführten Palliativpatienten konnte gezeigt werden, dass eine kontinuierliche, nicht-invasive Überwachung mit einem *Wearable* möglich ist und angenommen wird (47). Mit der CoMMoD-CAST-Studie wurde die Akzeptanz bei einer weiteren ambulanten Patientengruppe von hämatoonkologischen Patienten unter intensiver Chemotherapie untersucht.

Die größte Herausforderung in der Nutzung von *Wearables* in der Medizin besteht darin, die große Menge an Rohdaten, welche von den verschiedenen Sensoren, die in den *Wearables* verbaut sind, aufgezeichnet werden, in digitale Biomarker umzuwandeln und auszuwerten. Als Beispiele für digitale Biomarker sind eine täglich empfohlene Schritt-

zahl oder eine durchschnittliche nächtliche gesunde Schlafdauer zu nennen (35). Nach aktuellem Stand befindet sich die Identifizierung und Validierung aussagekräftiger und klinisch umsetzbarer Biomarker noch am Anfang der Entwicklung (48). Außerdem stellt die Integration der zusätzlich gewonnenen Informationen in den klinischen Alltag, ohne eine zusätzliche Arbeitsbelastung für Pflegepersonal und Ärzte zu schaffen, eine weitere große Herausforderung dar. Eine finanzielle Mehrbelastung für das Gesundheitssystem ist auch nicht außer Betracht zu lassen, da aufgrund der Vielzahl an Anbietern auch hohe Kosten durch viele verschiedene Anwendungssoftwares zu erwarten sind (35). Eine systematische Übersichtsarbeit zu klinischen Studien, welche die Verwendung von *Wearables* zur kontinuierlichen Patientenüberwachung untersuchten (keine genauere Spezifizierung zu Kohortengröße, Fachrichtung etc.), beschrieb relativ hohe Abbruchraten (0 - 44 %) sowie eine hohe Varianz der durchschnittlichen Nutzungszeit des tragbaren Gerätes (64 % - 86,5 %). Es wurde auch festgestellt, dass der durchschnittliche Prozentsatz der Personen, die das *Wearable* während der gesamten Studienzeit trugen, zwischen 50 und 75 % lag (49). Trotz all diesen möglichen Herausforderungen steckt in der Verwendung von *Wearables* in der Medizin großes Potential. Dieses besteht darin, durch die Verwendung der neuen kontinuierlichen, nicht invasiven Überwachung beispielsweise in der ambulanten Onkologie die Behandlung einer Erkrankung zu einem früheren Zeitpunkt zu intensivieren und den Verlauf der Krankheitsprogression entscheidend zu beeinflussen. Letztendlich könnte man möglicherweise auch Morbiditäts- und Mortalitätsraten verringern.

1.2.2 Wearables im alltäglichen Leben

Die Nachfrage nach *Wearables* steigt nicht nur in der Medizin, sondern auch im alltäglichen Leben. In der Freizeit und beim Sport nutzen immer mehr Menschen diese Technologien. Das allgemeine Interesse an gesundheitsbezogenen Daten nimmt generationsübergreifend zu. Jüngere Menschen zwischen 25 - 34 Jahren, die vor allem die ubiquitäre Verbreitung von *Wearables* vorantreiben, nutzen sie vor allem um ihre Fitness zu verbessern. Aber auch in der älteren Generation bei 55 - 64-Jährigen steigt die Akzeptanz. Hier werden *Wearables* vor allem zur Verbesserung der allgemeinen Gesundheit genutzt (50). In den USA stieg die Anzahl der erwachsenen Nutzer von *Wearables* von 15,5 % im Jahr 2016 auf 20,3 % im Jahr 2018. Für das Jahr 2022 wurde eine Anzahl von 25,3 % erwartet (51). In Deutschland wurden im Jahr 2016 rund 11 Millionen digitale Endgeräte

speziell für den Gesundheitsmarkt registriert laut der Deloitte-Studie „Digitalisierung im Gesundheitsmarkt“. Gründe für eine immer noch bestehende Zurückhaltung der Nutzung digitaler Technologien im Gesundheitswesen liegen vor allem in mangelnder digitaler Kompetenz und in Datenschutz- und Qualitätszweifeln (52).

1.3 Ziele der Dissertation

Die dieser Dissertation zugrundeliegende Beobachtungsstudie CoMMoD-Cast untersuchte, ob es möglich ist, bei Patienten, die wegen einer hämatologischen Grunderkrankung eine intensive Chemotherapie erhalten, eine ambulante Fernüberwachung mittels *Wearables* durchzuführen. Besonderer Schwerpunkt lag auf den Fragen der Adhärenz und der Datenqualität, der mittels *Wearables* erhobenen (Vital-) Parameter, sowie der Frage, ob es zwischen diesen Parametern und der subjektiv empfundenen Symptomlast der Patienten einen Zusammenhang gibt. Hierzu wurde ein besonders gefährdetes Patientenkollektiv ausgewählt, bei dem aufgrund der Grunderkrankung und zu erwartenden Toxizität der Therapie eine hohe Wahrscheinlichkeit für klinische Komplikationen auf der einen und subjektive Beschwerden (Symptomlast) auf der anderen Seite bestand.

2. Material und Methoden

Teile des Abschnitts Material und Methoden sind veröffentlicht in:

Jacobsen M, Rottmann P, Dembek TA, Gerke AL, Gholamipour R, Blum C, Hartmann NU, Verket M, Kaivers J, Jäger P, Baermann BN, Heinemann L, Marx N, Müller-Wieland D, Kollmann M, Seyfarth M, Kobbe G. Feasibility of Wearable-Based Remote Monitoring in Patients During Intensive Treatment for Aggressive Hematologic Malignancies. *JCO Clin Cancer Inform.* 2022 Jan;6:e2100126. doi: 10.1200/CCI.21.00126. PMID: 35025669.cht:

2.1 Studiendetails

Die Studiennummer der Studie „*CoMMoD-CAST- Continuous vital sign Monitoring (CVSM) with a Mobile Device in patients receiving intensive Chemotherapy or Allogenic / autologous blood Stem cell Transplantation for the treatment of aggressive hematologic malignancies to identify algorithms that detect serious clinical complications*“ lautet 6246R (MPG§23b) und die Registrierungs-ID 2017014549. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft und freigegeben. Die CoMMoD-CAST ist als eine open-label, einarmige, monozentrische, nicht-invasive Beobachtungsstudie (§23b MPG) konzipiert, die am Universitätsklinikum Düsseldorf in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie in der Zeit von November 2018 bis Februar 2020 durchgeführt wurde. Die erste Kohorte bestand aus vierundfünfzig stationären hämatoonkologischen Patienten, die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer oder allogener Stammzelltransplantation erhalten hatten. Im ambulanten Setting haben von Mai 2019 bis Februar 2020 fünfundzwanzig Patienten, die aufgrund einer hämatoonkologischen Grunderkrankung stationär eine intensive Chemotherapie erhielten und ambulant betreut wurden, teilgenommen. Sie werden als zweite, ambulante Kohorte aufgeführt. Auf dieser zweiten Kohorte liegt der Fokus dieser Dissertation.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der CoMMoD-CAST-Studie

Das Mindestalter der Studienteilnehmer betrug 18 Jahre und sie mussten eine hämatoonkologische Erkrankung haben, die eine intensive Behandlung erforderte. Außerdem musste die Indikation für eine intensive Chemotherapie bestehen, welche eine

Hämatotoxizität von sieben oder mehr Tagen (*Common Terminology Criteria of Adverse Events* (CTCAE) Grad 3) hervorrief. Die Studienteilnehmer erklärten sich bereit, das Gerät kontinuierlich über den Studienzeitraum zu tragen mit Ausnahme des Ladezeitraumes, Zeit für Körperhygiene oder bei bildgebenden Untersuchungen wie Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder Röntgenuntersuchungen. Außerdem mussten die unterzeichnete Datenschutzvereinbarung und die Einwilligungserklärung über die Studienteilnahme vorliegen.

Zum Ausschluss aus der Studie führten relevante kognitive Einschränkungen, welche einer erfolgreichen Studienteilnahme widersprachen. Des Weiteren durfte der Studienteilnehmer kein Träger eines Herzschrittmachers sein und auch kein Tattoo am Oberarm haben. Ebenfalls nicht zugelassen wurden Patienten mit Hauterkrankungen oder Wunden am Oberarm oder mit bekannten Allergien gegen das Gerät, das Armband oder eine der Komponenten des Gerätes. Auch Patienten mit medizinischen Gegebenheiten wie zum Beispiel einem *Dialysehunt* oder Zustand nach Mammakarzinom mit operativer Entfernung der axillaren Lymphknoten, bei welchen das Tragen des Gerätes kontraindiziert war, wurden nicht zur Studie zugelassen. Außerdem führte eine anamnestisch bestehende Hämoglobinopathie, wie beispielsweise eine Sichelzellanämie, zu Studienausschluss. Des Weiteren konnten nur Studienteilnehmer eingeschlossen werden, bei denen keine Sprachbarriere bestand, die ein Verstehen der Studiendokumente und Edukation verhindert hätte.

2.3 Verwendetes Gerät

Das CE-zertifizierte Gerät „Everion CD“, das in der Studie verwendet wurde, ist ein Fabrikat der Firma Biovotion AG, die ihren Firmensitz in der Schweiz hat. Es ermöglicht eine nicht-invasive Messung der klassischen Vitalparameter und anderer Parameter in der Klinik oder auch im häuslichen Umfeld. Das Gerät misst etwa 70 x 50 x 12 mm und wiegt circa 40 g. Im Gerät integriert ist ein Lithium-Ionen-Zellen-Akku mit einer Spannung von 3,7 Volt und einer Kapazität von 720 mAh. Mit den Einstellungen, mit denen das Gerät in der CoMMoD-CAST-Studie verwendet wurde, betrug die Datenspeicherung 92 Stunden. In diesem Zeitraum mussten keine Datendownloads stattfinden. Es speichert aufgezeichnete Daten mit einer Auflösung von einem Datensatz pro Sekunde. Die Akkulaufzeit liegt bei circa 32 Stunden, sodass das Gerät auch in der Nacht getragen werden kann. Das Aufladen des Gerätes dauert 1,5 Stunden. In dieser Zeit findet keine Aufzeichnung der Vitalparameter statt. Nach Entfernung vom Ladegerät schaltet sich das Gerät

automatisch ein und führt einen Selbsttest durch. Das Gerät wird mithilfe eines größenadaptierten Armbandes mit einer Schnalle, in der das Gerät fixiert wird, an der Außenseite des Oberarmes zwei bis drei Finger oberhalb der Ellenbeuge direkt auf der Haut befestigt (siehe Abb. 1). Durch diese Art des Tragens können Aufzeichnungsartefakte, die durch Bewegung entstehen, minimiert werden. Das Gerät ist schweiß- und wasserabweisend. Außerdem weist es eine einfache Bedienbarkeit mit nur einem Bedienelement, einem Resetknopf, auf und kann in den meisten Fällen nicht inkorrekt verwendet werden.



Abbildung 1: **Positioniertes Gerät am Oberarm** mit passendem Armband 2-3 cm oberhalb der Ellenbeuge

Das Gerät arbeitet mit Photoplethysmographie, Akzelerometrie und Temperatursensoren, um die verschiedenen Vitalparameter zu detektieren. Photoplethysmographie ist ein optisches Verfahren zur Messung von volumetrischen Veränderungen im Gewebe. Dazu werden die Haut und andere Gewebe mit Licht unterschiedlicher Wellenlänge beleuchtet. Ein Photodetektor misst das reflektierte, gebrochene Licht. Das Prinzip dieser Messung beruht auf der Lichtabsorption durch Hämoglobin. Diese Technologie wird verwendet, um beispielsweise die Sauerstoffsättigung des Blutes und den Puls zu messen. Die Akzelerometrie basiert auf Beschleunigungssensoren, die dreidimensional im Raum die gelieferten Bewegungssignale aufzeichnen. Durch diese Methode können Bewegung und Aktivität gemessen werden. Mithilfe der Temperatursensoren ist es möglich, die Hautoberflächentemperatur zu ermitteln.

In der CoMMoD-CAST-Studie wurden folgende Vitalparameter, die auch in der täglichen klinischen Routine die größte Rolle spielen, mit besonderem Fokus analysiert: Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenzvariabilität, Atemfrequenz, Energieverbrauch, das Intervall zwischen zwei Herzschlägen (*Interbeat interval=IBI*). Weitere aufgezeichnete Parameter sind in Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1: **Messeigenschaften des Wearables**
(modifiziert nach Jacobsen M et al. (53))

| Parameter | Einheit |
|---|---------------------------------|
| Herzfrequenz | 30 – 240 Schläge pro Minute |
| Sauerstoffsättigung | 65 – 100 % |
| Perfusionsindex | 0 – 255, keine Maßeinheit |
| Klassifizierung der Aktivität | Kategorisch |
| Aktivität | 0 – 255, keine Maßeinheit |
| Schrittzahl | 0 – 65.535 pro Tag |
| Blutpulsweite | 0 – 5,1, keine Maßeinheit |
| Herzfrequenzvariabilität | 0 – 255 ms (RMSSD) |
| Atemfrequenz | 6 – 30 pro Minute |
| Energieverbrauch | 0 – 65.535 Kilokalorien pro Tag |
| Hautoberflächentemperatur | 0 – 60 °C |
| Intervall zwischen 2 Herzschlägen (=IBI) | 1 – 4095 ms |
| Elektrodermale Aktivität | 0 – 21,8 kOhm |

ms: Millisekunden, RMSSD (root mean square of successive differences between normal heartbeats): quadratischer Mittelwert der aufeinanderfolgenden Unterschiede zwischen normalen Herzschlägen

2.4 Ablauf der Studie

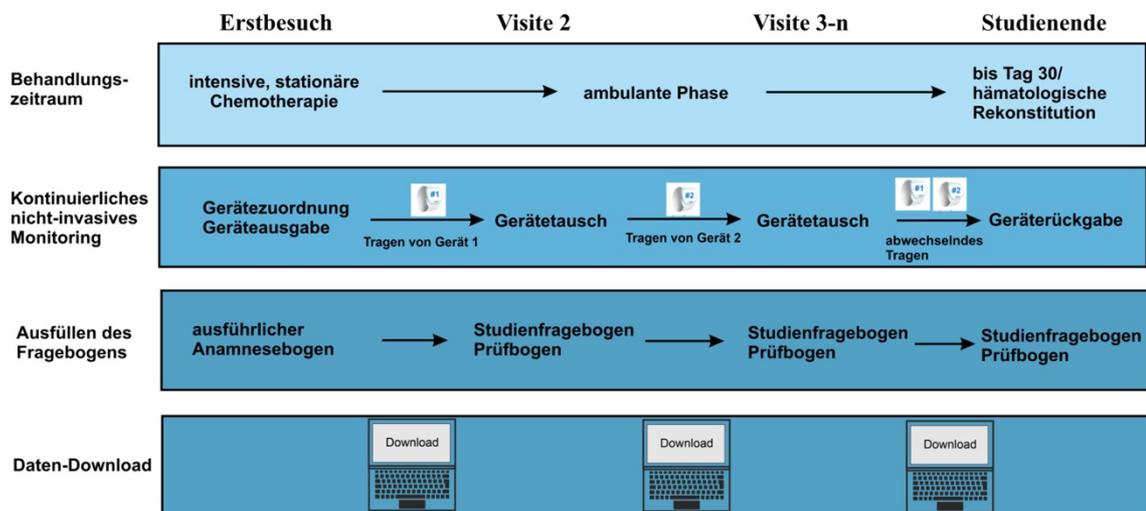


Abbildung 2: **schematischer Studienablauf für die ambulanten Patienten**
(modifiziert nach Jacobsen M et al. (53))

2.4.1 Studieneinschluss

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte entweder durch einen der behandelnden Studienärzte im Vorfeld vor der elektiven Aufnahme zur intensiven Chemotherapie in den entsprechenden Fachambulanzen (Knochenmarkstransplantations (KMT)-Ambulanz, Hämatologische Ambulanz oder Privatambulanz) oder am Aufnahmetag. Bei Studieneinschluss am stationären Aufnahmetag wurde den Patienten im Vorfeld die Studie schon

mündlich durch den behandelnden Ambulanzzarzt vorgestellt, sodass in jedem Fall eine ausreichende Bedenkzeit über die Studienteilnahme gewährleistet war. Im Anschluss an die mündliche Studieneinwilligung erfolgte die Unterzeichnung der Datenschutzvereinbarung und der Einwilligungserklärung über die Studienteilnahme durch den Patienten und einen der Studienärzte. Der Patient erhielt eine Kopie beider Dokumente. Außerdem wurde ausdrücklich auf die jederzeit bestehende Möglichkeit zum Studienabbruch ohne Angabe eines Grundes hingewiesen. Es wurde deutlich vermittelt, dass durch die Studienteilnahme an einer reinen nicht-invasiven Beobachtungsstudie kein direkter Nutzen im Sinne einer Echtzeitüberwachung für den jeweiligen Patienten entstand. Jedoch wurde betont, dass eine Studienteilnahme in Zukunft unter anderem zu einer Verbesserung der Versorgung ambulanter Patienten mit hämatologischer Erkrankung beitragen könnte. Die Teilnahme an der CoMMoD-CAST-Studie veränderte den zeitlichen Ablauf der klinischen Routine in Bezug auf Diagnostik und Therapie zu keinem Zeitpunkt. Die Zuteilung der Patienten zur ambulanten Kohorte erfolgte, wenn der elektiv geplante stationäre Aufenthalt zur Gabe der intensiven Chemotherapie mit anschließender Entlassung nach der letzten Chemotherapiegabe vorgesehen war. Blieb ein Patient aufgrund von schweren klinischen Komplikationen CTCAE \geq III nach intensiver Chemotherapie doch länger im stationären *Setting*, wurde die ambulante Zuteilung trotzdem beibehalten. Jeder der Patienten wurde als Studienteilnehmer durch eine vierstellige Kennzahl pseudonymisiert, die auf allen Studiendokumenten zu finden ist. Im Falle der ambulanten Patienten waren dies die Kennzahlen 1055 bis 1079. Dem Koordinierungszentrum für klinische Studien (KKS) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurde jede Studienteilnahme per Fax mitgeteilt.

2.4.2 Erstbesuch

Nach Unterschrift der Einwilligungserklärung und der Datenschutzvereinbarung und vor dem Beginn der Chemotherapie fand der Erstbesuch statt. Hierbei wurden demographische Daten, Ein- und Ausschlusskriterien und mögliche Vorerkrankungen des Patienten wie arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, makroangiopathische Erkrankungen wie beispielsweise die koronare Herzerkrankung, chronische Herzinsuffizienz, Vaskulitiden und bekannte Herzrhythmusstörungen abgefragt. Außerdem wurde anhand des am Aufnahmetag geschriebenen 12-Kanal-EKGs der Rhythmus der Erregungsausbreitung im Herzen dokumentiert. Zusätzlich wurde auch die aktuelle Medikation der Patienten in Bezug auf die Vorerkrankungen erfragt, wie

Thrombozytenaggregationshemmer, orale Antikoagulanzen, Betablocker, Calciumantagonisten, *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) -Inhibitoren / Angiotensin-1-Rezeptorblocker, andere Antihypertensiva oder Antiarrhythmika und Glykoside. Danach erfolgte eine ausführliche körperliche Untersuchung des Studienteilnehmers und eine Messung des Oberarmumfanges. Ein Armband wurde größenadaptiert ausgewählt, zunächst nach den Größenangaben des Herstellers (siehe Tabelle 2). Wenn das ausgewählte Armband als unkomfortabel empfunden wurde, wurde die nächstgrößere oder nächstkleinere Größe ausprobiert.



Abbildung 3: **Baselinevisitsset** bestehend von links nach rechts aus Gerät, Maßband, Armbändern in verschiedenen Größen, Ladegerät. Nicht auf dem Bild: Desinfektionstücher.

Tabelle 2: **Größenangaben zum Armband nach dem Hersteller Biovotion AG**

| Umfang des Oberarms in cm | Armbandgröße |
|---------------------------|--------------|
| 19,0-21,5 | XXS |
| 22,0-24,5 | XS |
| 25,0-27,5 | S |
| 28,0-30,5 | M |
| 31,0-33,5 | L |
| 34,0-36,5 | XL |
| 37,0-39,5 | XXL |
| 40,0-42,5 | XXXL |

cm: Centimeter

Jedem Studienteilnehmer wurden zwei Geräte anhand eines zwölfstelligen Codes aus Buchstaben und Zahlen je Gerät zugeordnet. Dieser Identifikationscode ist auf der Innenseite jedes Gerätes wiederzufinden. Abschließend wurde die Startzeit des *CVSM* doku-

mentiert und dem Patienten Armbänder, Ladegerät, Gerät und Desinfektionstücher ausgegeben.

2.4.3 Versorgungsstandard

Während des gesamten Studienzeitraumes wurde neben dem nicht-invasiven kontinuierlichen *Monitoring* durch das „Everion CD“ der Versorgungsstandard, der routinemäßig auf den hämatologischen Normalstationen und in den entsprechenden Fachambulanzen erfolgt, durchgeführt. Dieser sah stationär mehrmals pro Tag die Messung und Dokumentation der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur) in den Patientenkurven vor, was durch das Pflegepersonal gewährleistet wurde. Zusätzlich erfolgte eine tägliche Blutabnahme, bei der in der Regel ein vollständiges Blutbild, die Entzündungsparameter CRP und IL-6, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte und weitere Parameter bestimmt wurden. Einmal am Tag visitierten die Stationsärzte die Patienten zur Durchführung einer körperlichen Untersuchung. Im Rahmen der ambulanten Termine wurden die Vitalparameter erhoben und es erfolgte eine Standardblutentnahme mit den gleichen Parametern wie bei stationärer Behandlung. Eine körperliche Untersuchung wurde durch den Ambulanzarzt durchgeführt. In der klinischen Routine fanden meist zwei bis drei Arzt-Patienten-Kontakte pro Woche in den Fachambulanzen statt. Im Fall von Komplikationen wurde die Frequenz der Kontakte entsprechend erhöht. Die ambulant geführten Patienten verfügten alle über eine Notfalltelefonnummer, unter der 24 Stunden einer der Ärzte aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie erreichbar war, falls sich in der häuslichen Umgebung Komplikationen wie beispielsweise ein Anstieg der Körpertemperatur ereigneten. Durch die kontinuierliche, nicht-invasive Überwachung der Vitalparameter mittels des Studiengerätes wurden zu keiner Zeit des Studienzeitraumes klinische Maßnahmen ausgelöst, da die Daten erst retrospektiv analysiert wurden. Außerdem verfügte das Gerät über keine Warnfunktion, die den Studienteilnehmer über auffällige Messwerte informieren konnte. Die aufgezeichneten Parameter waren den Studienteilnehmern ebenfalls zu keinem Zeitpunkt sichtbar zugänglich.

2.4.4 Patientenedukation

Die Basis für einen erfolgreichen Ablauf der CoMMoD-Cast-Studie bei ambulanten Patienten stellte die Patientenedukation dar, da die Patienten im häuslichen Umfeld die Gerätebenutzung komplett eigenständig durchführen sollten. Hierzu erhielt jeder Studienteilnehmer eine Kurzinformation auf einer DIN-A4-Seite zum verwendeten Medizinprodukt und den gemessenen Vitalparametern. Die Patientenedukation erfolgte beim Erstbesuch, wobei folgende Punkte ausführlich erläutert wurden: Da das Gerät nicht wasserdicht ist, sollte es vor dem Baden oder Duschen abgelegt werden. Des Weiteren sollte das Gerät vor diagnostischen Maßnahmen wie bildgebenden Verfahren durch CT oder MRT abgenommen werden. Sobald der Studienteilnehmer etwas Auffälliges am Gerät bemerkte, wie beispielsweise ein Überwärmen, oder Hautirritationen im Bereich der Tragestelle oder ein Anschwellen des Armes, musste das Gerät ebenfalls umgehend abgenommen werden. Außerdem wurde darauf hingewiesen, dass das Gerät nicht mehr als zwölf Stunden an der gleichen Hautstelle getragen werden darf, um Druckstellen zu vermeiden. Deswegen wurde ein regelmäßiges leichtes Versetzen des Gerätes empfohlen. Ebenfalls sollte auf ein Auftragen von Lotionen oder Cremes im Bereich am Oberarm, an dem das Gerät getragen wurde, verzichtet werden. Es wurde darauf hingewiesen, dass das Gerät täglich mit herkömmlichen Desinfektionsmitteln zu reinigen ist und die Armbänder auch regelmäßig gewaschen werden sollten. Danach wurden die Benutzung des Gerätes, der einmal tägliche Ladevorgang inklusive des Platzierens des Gerätes in der Ladeschale und das Wiederanlegen am Oberarm an einer anderen Hautstelle demonstriert und mit dem Studienteilnehmer geübt. Das Ende des Ladevorgangs signalisiert das Erlöschen des grünen Lichtes auf der Geräteinnenseite (siehe Abb. 4). Da das Gerät nach Entnahme von der Ladestation automatisch nach etwa dreißig Sekunden hochgefahren ist, musste kein händisches An- und Ausschalten durch den Studienteilnehmer erfolgen. Ein einmaliges Vibrieren kennzeichnete das automatische Einschalten des Gerätes. Diese benutzerfreundliche Handhabung sollte eine komfortable und wenig aufwändige Studienteilnahme ermöglichen. Auf der schriftlichen Kurzinformation wurden ebenfalls die Kontaktdaten der Prüfarzte hinterlegt, um bei Auftreten von Fragen oder Schwierigkeiten zu Gerät oder Studie beratend zur Seite zu stehen. Außerdem enthielt die Kurzinformation eine Dokumentationshilfe für die Ladevorgänge in Form einer Tabelle mit Datum und Uhrzeit, damit möglichst kein Ladezeitraum durch den Studienteilnehmer ausgelassen wurde.



Abbildung 4: **Gerät auf Ladeschale** platziert. Es ist die Geräteinnenseite zu sehen. Ein Erlöschen des grünen Lichts signalisiert Ende des Ladevorgangs.

2.4.5 Studienvisiten

Die zweite Studienvisite erfolgte in der Regel noch während des elektiven stationären Aufenthaltes zur Chemotherapiegabe. Die nachfolgenden Studienvisiten fanden meistens zwei- bis dreimal wöchentlich in den Fachambulanzen zu den regulären Kontrollterminen statt. Durch dieses Konzept entstand kein zusätzlicher Weg für die Patienten und somit auch keine zusätzliche Belastung. Bei den Visiten erfolgte immer ein Wechsel der dem Patienten zugeordneten Geräte. Das getragene Gerät mit den Aufzeichnungen der letzten Tage wurde gegen das zweite Gerät, welches über einen leeren Datenspeicher verfügte, ausgetauscht und die Uhrzeit jeweils dokumentiert. Die aufgezeichneten Daten wurden verschlüsselt auf einen Computer ohne Internetverbindung übertragen. Bei der nächsten Studienvisite wiederholte sich das Prozedere. Außerdem wurde jedes Mal eine Sicherheitsüberprüfung besonders des Oberarmes durchgeführt, an welchem das Gerät getragen wurde. Diese bestand aus einem Messen des Oberarmumfangs in Zentimetern und der Inspektion nach möglicher Schwellung, möglichen Hämatomen oder Petechien. Es erfolgte auch eine Überprüfung der peripheren Sensibilität und des muskuloskelettalen Systems. Des Weiteren wurden die peripheren Pulse des jeweiligen Armes getastet und das Gerät einmal äußerlich auf mögliche Defekte überprüft. Diese Sicherheitsüberprüfung wurde jedes Mal in den Quelldaten auf einem standardisierten Prüf- / Fragebogen (*Case Report Form, CRF*) dokumentiert nach der Klassifizierung „normal“, „abnormal, nicht klinisch signifikant“ oder „abnormal, klinisch signifikant“. Außerdem wurde nach unerwünschten Nebenwirkungen des Gerätes gefragt. Falls ein Studienteilnehmer sich für ein vorzeitiges Verlassen der Studie entschied, wurde auch dieses mit freiwilliger Angabe eines Grundes wie Unbehagen, emotionale Belastung, technische Probleme oder aus

medizinischen Gründen dokumentiert. Am Ende jeder etwa zehn minütigen Studienvisite sollte jeder Studienteilnehmer einen kurzen standardisierten Fragebogen ausfüllen. Dieser beinhaltete sechs Fragen: eine Frage zur Belastung durch das Gerätetragen, eine Frage zum Sicherheitsempfinden in Bezug auf das Gerät und vier weitere Fragen zu möglichen Symptomen wie Schüttelfrost, Luftnot, Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall. Zu jeder Frage konnten jeweils Punkte nach der visuellen Analogskala von null bis zehn vergeben werden, wobei null keine Empfindung, fünf eine mittlere Intensität und zehn die stärkste vorstellbare Empfindung darstellte. Die berichteten Symptome und deren Intensitätsbewertung durch den Patienten ohne Interpretation durch einen Arzt werden auch als Patient Reported Outcomes (PROs) bezeichnet. Mithilfe dieses standardisierten Fragebogens sollte es ermöglicht werden, die subjektive Symptomlast der Patienten einzuschätzen und die Gerätehandhabung zu beurteilen. Die ambulanten Studienteilnehmer wurden planmäßig während eines gesamten Behandlungszeitraumes überwacht. Der Behandlungszeitraum wurde in diesem Fall definiert als Beginn mit dem Start der intensiven Chemotherapie, die eine Hämatotoxizität von CTCAE Grad 3 für mindestens eine Woche induzieren sollte, bis zum frühestmöglichen Endpunkt, welcher durch die hämatologische Rekonstitution gekennzeichnet war. Die hämatologische Rekonstitution wurde definiert anhand eines Leukozytenwertes von mehr als 1500 Zellen / μl . Einen weiteren Faktor bildete die Einschätzung des behandelnden Arztes, ob noch schwerwiegende klinische Komplikationen zu erwarten waren. Der längst mögliche Studienzeitraum betrug 30 Tage für die ambulanten Patienten. Nach Studienende erfolgte eine Rückgabe des Gerätes und des Ladegerätes. Im Falle eines verfrühten Endes der Studie durch Patientenwunsch oder andere Ausschlussgründe wurde im Prüfbogen der Abschnitt *Prematurely discontinued* ausgefüllt.

2.5 Festlegung der Events durch SCC

Die CoMMoD-CAST-Studie befasste sich mit der Erfassung von schwerwiegenden klinischen Komplikationen durch kontinuierliches nicht-invasives *Monitoring* von Vitalparametern mittels eines tragbaren Messgerätes (*Wearables*). Diese Erfassung der schwerwiegenden klinischen Komplikationen erfolgte durch eine zeitliche Festlegung von *Events*. *Events* waren durch schwere klinischen Komplikationen CTCAE \geq III gekennzeichnet, welche während der Studie bei den regelmäßigen Visiten und nach Beendigung der Studienteilnahme anhand der klinischen Dokumentation auffindig gemacht wurden. Die klinische Dokumentation bestand beispielsweise aus klinischen Befunden,

Laborparametern, Patientenkurven mit Dokumentation der Vitalparameter und den täglichen ärztlichen Visiten, Arztbriefen, Befunden von anderen klinischen Tests (bildgebenden Verfahren, Urinproben etc.). Die meisten Befunde konnten dem Krankenhausinformationssystem Medico entnommen werden. Als Beurteilungsgrundlage für die *Events* wurde die *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, published May 28, 2009* verwendet, anhand derer schwerwiegende klinische Komplikationen eingestuft wurden.

Die Definition eines unerwünschten Ereignisses (*Adverse Event*) ist jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder jede Krankheit, das / die zeitlich mit der Anwendung einer medizinischen Behandlung oder eines Verfahrens verbunden ist und als mit der medizinischen Behandlung oder dem Verfahren zusammenhängend betrachtet werden kann oder auch nicht (54). Das Vorliegen einer schweren klinische Komplikation als CTCAE Grad III bedeutet, dass das jeweilige Ereignis schwerwiegend oder aber medizinisch bedeutsam ist. In Abwesenheit einer unmittelbaren Lebensbedrohlichkeit impliziert es jedoch einen prolongierten Krankenhausaufenthalt oder aber das Bestehen einer Behinderung oder einer Einschränkung der Selbstversorgung. In der Regel ist eine ärztliche Intervention erforderlich. CTCAE Grad IV bezeichnet die lebensbedrohlichen Folgen einer Komplikation, bei der eine dringende Intervention indiziert ist. CTCAE Grad 5 sagt aus, dass die schwerwiegende klinische Komplikation in Zusammenhang mit dem Tod eines Patienten steht (54).

In den Quelldaten wurde als erstes der Zeitpunkt des *Events* mit Uhrzeit und Datum festgelegt, zu dem es im routinemäßigen Versorgungsstandard erstmalig erkannt und dokumentiert wurde. Anhand dieser Dokumentation wurden ein oder mehrere Auslöser, die zur klinischen Handlung führten, ermittelt. Auslöser konnten beispielsweise auffällige körperliche Symptome, pathologische Untersuchungsbefunde oder relevante Laborparameter sein. Als klinische Handlung wurden in den Quelldaten dann beispielsweise bildgebende Untersuchungen oder andere diagnostische Verfahren wie eine Lumbalpunktion oder ein EKG aufgeführt. Außerdem wurde eine Änderung oder Erweiterung der Medikation mit Angabe der Medikamentengruppe als klinische Handlung gewertet. Der Verlauf der schwerwiegenden klinischen Komplikation wurde anhand von einer Zeitpunktangabe von höchst- beziehungsweise niedrigst dokumentierten Vitalparametern, dem Spitzenwert ermittelter Laborparameter oder Zeitpunkt des Auffindens eines auslösenden Erregers in Urin- oder Blutkulturen

nachvollzogen. Am Schluss wurde in den Quelldaten dokumentiert, ob die schwerwiegende klinische Komplikation erkannt wurde und was die genaue Diagnose war. Ebenfalls erfolgte eine Einordnung der Komplikation nach CTCAE-Grad \geq III.

Es wurden nur Events mit schwerwiegenden klinischen Komplikationen CTCAE-Grad \geq III berücksichtigt, da ambulant geführte Patienten gerade bei diesen Schweregraden von einer früheren Diagnose der Komplikation durch *CVSM* profitieren würden. Ein früherer Diagnosezeitpunkt würde auch eine früher erfolgende therapeutische Maßnahme nach sich ziehen.

Tabelle 3: **Übersicht zu den beschriebenen Studienabläufen**
(modifiziert nach Jacobsen M et al. (53))

| Studienabläufe | Erstbesuch | Reguläre Visite | Letzte Visite |
|--|------------|-----------------|---------------|
| Datenschutz- und Einwilligungserklärung | X | | |
| Ein- und Ausschlusskriterien | X | | |
| Demographische Datenerhebung | X | | |
| Komorbiditäten | X | | |
| Begleitmedikation | X | | |
| Überprüfung Herzrhythmus im 12-Kanal-EKG | X | | |
| Ausfüllen Prüfbogen | X | X | X |
| Patientenedukation zum Gerät | X | | |
| Körperliche Untersuchung (inklusive Armumfangsmessung) | X | X | X |
| Sicherheitsüberprüfung | | X | X |
| Fragebogen zu Gerät und Symptomen | | X | X |
| SCC-Festlegung (CTCAE \geq III) | | X | X |
| Rückgabe Gerät und Ladegerät | | | X |

EKG: Elektrokardiogramm, SCC: Serious Clinical Complication, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

2.6 Patientenrekrutierung und -population

Im Studienzeitraum von Mai 2020 bis Februar 2021 wurden insgesamt 35 Patienten für eine Studienteilnahme überprüft (Tabelle 4), von denen 25 eingeschlossen werden konnten. Damit lag die Rekrutierungsrate bei 71,4 %. Sieben Patienten stimmten einer Studienteilnahme nicht zu und drei Patienten mussten aufgrund der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden.

Tabelle 4: **Patientenscreening**

| | n | % |
|----------------------------|----------|----------|
| Screening gesamt | 35 | |
| Ausschluss: | | |
| keine Einwilligung | 7 | 20 |
| Ein- / Ausschlusskriterien | 3 | 8,6 |

n: absolute Zahl, %: Prozentangaben

Der Anteil der männlichen Patienten war mit 56 % (n = 14) geringfügig höher als der der weiblichen Teilnehmer. Das durchschnittliche Alter lag bei 54 Jahren (mittlerer IQA 50 - 62). Der durchschnittliche BMI betrug 24,9. Der Hauptanteil mit 48 % der hämatologischen Patienten, die eine intensive Chemotherapie erhielten, hatte eine AML. Sechsdreißig Prozent der Patienten hatten die Diagnose eines Multiplen Myeloms. Die restlichen 16 % waren an einer anderen hämatoonkologischen Grunderkrankung erkrankt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: **Patientencharakteristika**
(modifiziert nach Jacobsen M et al. (53))

| Patientencharakteristika | n = 25 | % |
|--|--------------------|----------|
| Männlich | 14 | 56,0 |
| Weiblich | 11 | 44,0 |
| Alter [Jahren] als Mittelwert (mittlerer IQA) | 54 (50 - 62) | |
| Alter [Jahren] als Median | 54 | |
| BMI [kg / m ²] (mittlerer IQA) | 24,9 (23,3 - 27,1) | |
| Akute Leukämie (AML) | 12 | 48,0 |
| MDS, MPN (PMF, CML) | 0 | 0,0 |
| Andere: | 13 | 52,0 |
| CLL | 1 | 4,0 |
| HL | 0 | 0,0 |
| NHL | 3 | 12,0 |
| MM | 9 | 36,0 |
| Herzrhythmus bei Aufnahme: Sinusrhythmus | 25 | 100,0 |

n: absolute Zahl, %: Prozentangaben, BMI: Body Mass Index, AML: Akute myeloische Leukämie, MDS: Myelodysplastische Neoplasie, MPN: Myeloproliferative Neoplasie, PMF: Primäre Myelofibrose, CML: Chronisch myeloische Leukämie, CLL: Chronisch lymphatische Leukämie, HL: Hodgkin Lymphom, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, MM: Multiples Myelom

Bei mehr als der Hälfte der Patienten bestand bei Studieneinschluss eine medikamentös behandelte arterielle Hypertonie (56 %). Zwei Patienten hatten zusätzlich intermittierendes Vorhofflimmern und ein Patient zusätzlich eine vorbekannte makro- vaskuläre Erkrankung (Zustand nach Schlaganfall).

Als Begleitmedikation erhielten elf Patienten einen Calciumkanalblocker, jeweils sieben Patienten Thrombozytenaggregationshemmer oder Inhibitoren des Renin-Angiotensin- Systems, und fünf Patienten einen Betablocker. Weitere Details finden sich in Tabelle 6 und 7.

Tabelle 6: **Komorbiditäten der Patienten**
(modifiziert nach Jacobsen M et al. (53))

| Komorbiditäten | n | % |
|---|----------|----------|
| Arterielle Hypertonie | 14 | 56,0 |
| Diabetes mellitus (Typ 1 und 2) | 0 | 0,0 |
| Makrovaskuläre Erkrankungen (z.B. Schlaganfall) | 1 | 4,0 |
| Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion | 0 | 0,0 |
| Herzrhythmusstörung | 2 | 8,0 |

n: absolute Zahlen, %: Prozentangaben

Tabelle 7: **Begleitmedikation der Patienten**
(modifiziert nach Jacobsen M et al. (53))

| Begleitmedikation | n | % |
|---|----------|----------|
| Thrombozytenaggregationshemmer | 7 | 28,0 |
| Betablocker | 5 | 20,0 |
| Calciumkanalblocker | 11 | 44,0 |
| Inhibitoren des Renin-Angiotensin- Systems | 7 | 28,0 |
| Andere Antihypertensiva | 0 | 0,0 |

n: absolute Zahlen, %: Prozentangaben

Entsprechend ihrer Grunderkrankung nach aktuell gültigen Leitlinien und den Standards der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Universitätsklinik Düsseldorf erhielten die Patienten unterschiedliche Therapieprotokolle zur intensiven Chemotherapie (siehe Tabelle 8). Die meisten Studienteilnehmer (insgesamt 48 %) erhielten aufgrund einer AML eine intensive Chemotherapie als Konsolidierungschemotherapie in Form von intermediärdosiertem Cytarabin (40 %), hochdosiertem Cytarabin (4 %) oder als Cytarabin-Daunorubicin (4 %).

Den zweitgrößten Anteil mit 36 % stellten die Patienten dar, die eine Cyclophosphamidmobilisierungstherapie aufgrund der Diagnose eines multiplen Myeloms erhielten. Die weiteren Therapieprotokolle sind in Tabelle 8 aufgeschlüsselt.

Tabelle 8: **Durchgeführte Therapieregime**
(modifiziert nach Jacobsen M et al. (53))

| Grunderkrankung | Therapieprotokoll | n | % |
|------------------------|---------------------------------|----------|----------|
| AML | HD-AraC | 1 | 4,0 |
| | ID-AraC | 10 | 40,0 |
| | Vyxeos (Cytarabin-Daunorubicin) | 1 | 4,0 |
| MM | CycloMob | 9 | 36,0 |
| NHL | HAM | 3 | 12,0 |
| | ICE | 1 | 4,0 |

n: absolute Zahlen, %: Prozentangaben, AML: Akute myeloische Leukämie, MM: Multiples Myelom, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, HD-AraC: hochdosiertes Cytarabin, ID-AraC: intermediärdosiertes Cytarabin, CycloMob: Cyclophosphamidmobilisierungstherapie, HAM: Hochdosiertes Cytosin-Arabinosid und Mitoxantron, ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid

2.7 Datenverarbeitung und Statistik

Die basierend auf Artikel 6 Absatz 1 lit. a der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) unterschriebene Einwilligungserklärung bildet die rechtliche Grundlage zur Datenverarbeitung der erhobenen Daten der ambulanten Patienten aus der CoMMoD-CAST-Studie, welche in Übereinstimmung mit den gültigen gesetzlichen Bestimmungen erfolgte. Die pseudonymisiert erhobenen Daten wurden teilweise zuerst in Papierform erhoben und dann verschlüsselt auf einen tragbaren Computer übermittelt. Hierüber erfolgte die Speicherung auf der lokalen Festplatte und Auswertung der Daten. Der Computer war zu keiner Zeit mit externen Servern oder einer *Cloud* verbunden. Zusätzlich wurden die Daten auf einer externen Festplatte, welche nur für die Studie vorgesehen war, gespeichert. Eine von der Herstellerfirma Biovotion AG herausgegebene Anwendungssoftware wurde in der Studie nicht verwendet.

Jegliche erhobenen Daten sind zum Studienzeitraum und danach nur Befugten zugänglich gewesen. Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der ausgefüllten Prüfbögen und der Datensätze, welche die Geräte aufgezeichnet hatten, mit den Softwareprogrammen Microsoft Excel (Version 16.33, Microsoft Corporation, Redmond, USA), SPSS (IBM, Armonk, USA) und MATLAB R2018b (MathWorks, Natick, MA, USA). Zusätzliche Informationen lieferten Patientenakten in Papierform und das Informationssystem des Krankenhauses Medico (CompuGroup Medical, Koblenz, Deutschland). Deskriptiv wurden absolute und relative Häufigkeiten, Interquartilsabstände, Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen angegeben. Für Mittelwertsvergleiche wurden TTests verwendet.

3. Ergebnisse

Teile des Abschnitts Ergebnisse sind veröffentlicht in:

Jacobsen M, Rottmann P, Dembek TA, Gerke AL, Gholamipoor R, Blum C, Hartmann NU, Verket M, Kaivers J, Jäger P, Baermann BN, Heinemann L, Marx N, Müller-Wieland D, Kollmann M, Seyfarth M, Kobbe G. Feasibility of Wearable-Based Remote Monitoring in Patients During Intensive Treatment for Aggressive Hematologic Malignancies. *JCO Clin Cancer Inform.* 2022 Jan;6:e2100126. doi: 10.1200/CCI.21.00126. PMID: 35025669.cht:

3.1 Studienverlauf

Die Basis für die folgende Analyse bilden die Daten aus der Studienteilnahme von 25 ambulant geführten hämatologischen Patienten im Zeitraum von Mai 2019 bis Februar 2020. Das Hauptaugenmerk dieser Analyse lag auf der Machbarkeit eines kontinuierlichen, nicht invasiven *Monitorings* und auf der Sicherheit des *Wearables* als Zielgrößen. Als Messgrößen dafür wurden die Adhärenz in Bezug auf die Nutzung des *Wearables* und Patienteneinschätzungen zu Anwendungsverhalten, Studienabbruch und Symptombelastung genommen. Definiert wurde die Adhärenz als Aufzeichnungszeit (als Anteil pro Tag berechnet) unabhängig von der Aufzeichnungsqualität der Daten. Um die Zuverlässigkeit der Aufzeichnungen zu beurteilen wurde die „interpretierbare Zeit“ herangezogen, welche als Zeit definiert ist, in der Datensätze anhand der vorgegebenen proprietären Qualitätsindizes zuverlässig interpretiert werden können. Die Symptomlast der Patienten wurde durch die Bewertung von symptombezogenen PROs ermittelt.

Der Zeitraum vom Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bis zum Erreichen der hämatologischen Rekonstitution, Tag 30 oder Studienabbruch bildete die Dauer der Studienteilnahme pro Patienten. Im Median betrug die Studienteilnahme pro Patient 15,1 Tage (12,7 - 17,1 Interquartilsabstand (IQR)) und abzüglich der täglichen Ladezeit 14,1 Tage (11,9 - 16,0 IQR). Die Aufzeichnungsdauer des *Wearables* betrug im Median pro Patient 13,1 Tage (9,5 - 14,2 IQR). Das gesamte Patientenkollektiv nahm abzüglich der täglichen Ladezeit 361,0 Tage an der Studie teil und die gesamte Aufzeichnungsdauer des *Wearables* lag bei 300,6 Tagen. Insgesamt fanden 162 Studienvisiten statt und im Median pro ambulantem Patient 6 (5 - 7 IQR) Studienvisiten.

Tabelle 9: **Studienverlauf**
(modifiziert nach Jacobsen M et al. (53))

| | Patientenkollektiv gesamt | Pro Patienten (Median IQR) |
|--|---------------------------|----------------------------|
| Studienteilnahme (Tage) | 385,1 | 15,1 (12,7-17,1) |
| Studienteilnahme abzüglich der täglichen Ladezeit (Tage) | 361,0 | 14,1 (11,9-16,0) |
| Aufzeichnungsdauer des Wearables (Tage) | 300,6 | 13,1 (9,5-14,2) |
| Studienvisiten | 162 | 6 (5-7) |

IQR: Interquartilsabstand

Als Maß für die Adhärenz der Patienten wurde die durchschnittliche Aufzeichnungszeit unabhängig von der Datenqualität genommen. In der potentiell verfügbaren Aufzeichnungszeit wurden durchschnittlich zu 84,6 % (76,3 - 90,2 IQR) der Zeit Daten in jeder Qualität durch das *Wearable* gesammelt. Bei Unterscheidung der Adhärenz in tägliche (8 - 20 Uhr) und nächtliche (20 - 8 Uhr) Aufzeichnungszeit ergab sich eine Tendenz, dass das *Wearable* in den Nächten längere Aufzeichnungszeiten generierte. Augenscheinlich lag an den Studienteilnahmetagen 4 bis 19 die nächtliche Adhärenz leicht über der Adhärenz im Zeitraum von 8 - 20 Uhr (siehe Abb. 5). Ein signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,222$).

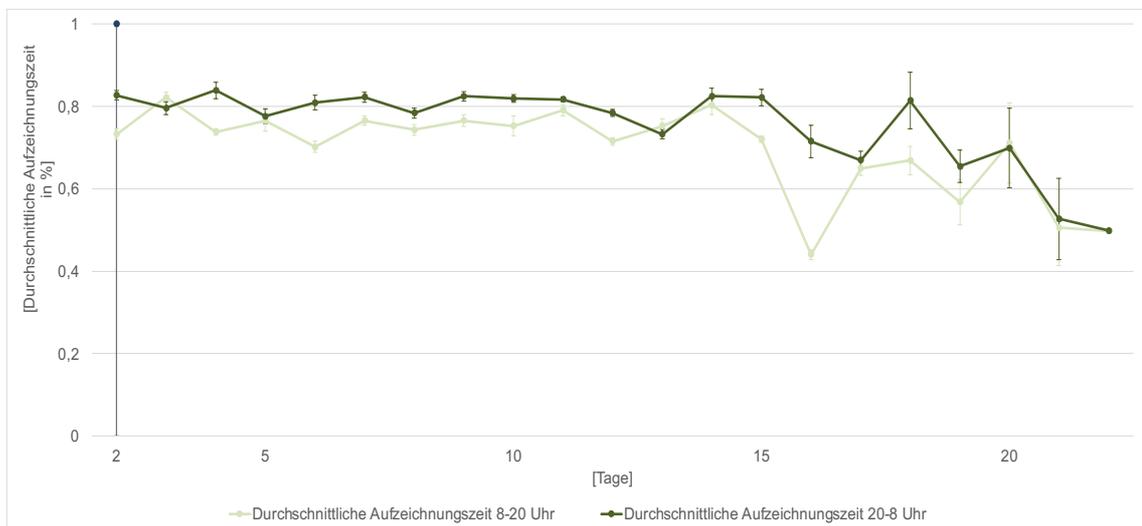


Abbildung 5: **Graphische Darstellung der täglichen (8-20 Uhr, hellgrün) und nächtlichen (20-8 Uhr, dunkelgrün) Adhärenz.** Die Adhärenz wird gemessen an der durchschnittlichen Aufzeichnungszeit unabhängig von der Datenqualität.

3.2 Technische Aspekte: Aufzeichnung Vitalparameter und interpretierbare Zeit

Nach Analyse der täglichen durchschnittlichen Aufzeichnungszeit konnte zu Beginn der Studie an Tag 1 der Studienteilnahme der Höchstwert dieser ermittelt werden. Im Verlauf zeigte sich ein Rückgang auf ein relativ konstantes Niveau leicht schwankend um 80 % bis Tag 13 (siehe Abb. 6). Zu beachten ist hier in Hinblick auf die vermehrten Fluktuationen der durchschnittlichen Aufzeichnungszeit gegen Ende des Zeitraumes die abnehmende Anzahl an Studienteilnehmern.

Dabei gab es einen signifikanten Unterschied in der durchschnittlichen täglichen Aufzeichnungszeit in Hinblick auf Aufzeichnung an einem Arbeitstag oder am Wochenende ($p = 0,013$). Unter der Woche war die tägliche Aufzeichnungszeit höher als am Wochenende. Insgesamt waren an 18 Kalendertagen (4,7 %) keine Aufzeichnungen durch das *Wearable* verfügbar.

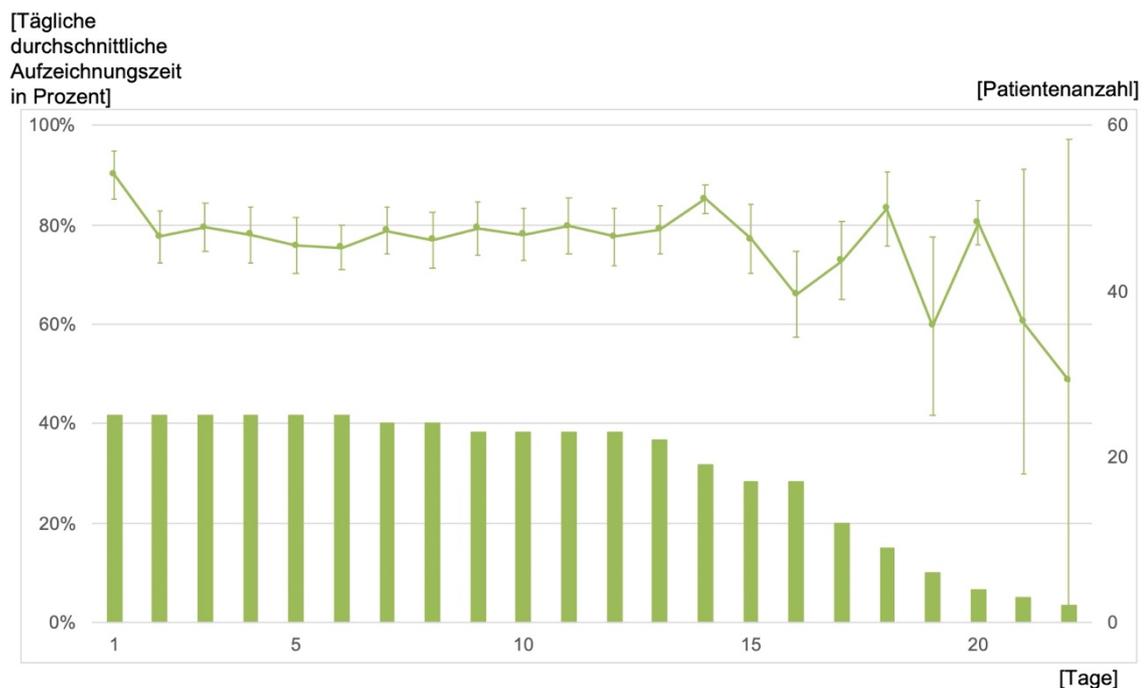


Abbildung 6: Tägliche durchschnittliche Aufzeichnungszeit durch das Wearable von den ambulanten Patienten (grüne Linie, linke y-Achse in % der Zeit). Die Anzahl der Patienten in der ambulanten Kohorte ist als grüner Balken (rechte y-Achse) angegeben. Die Wearable-Daten wurden täglich (x-Achse) und nicht nur bei den Studienbesuchen aufgezeichnet. Fehlerbalken geben den Standardfehler an. (modifiziert nach Jacobsen M et al. (53))

Die Dauer der Aufzeichnung der verschiedenen Parameter in Stunden, welche eine Interpretation nach vom Hersteller angegebenen Qualitätsindizes zulassen, wurde definiert als „interpretierbare Zeit“. Diese zeigte sich zwischen den einzelnen Parametern als sehr variabel (siehe Tabelle 10). Der prozentuale Anteil der aufgezeichneten Zeit ist im Verhält-

nis zur potentiellen Erfassungszeit, also der Zeit, in der die Patienten Studienteilnehmer waren, abzüglich der Ladezeit angegeben. Hier wurden Daten jeder Qualität ohne Berücksichtigung der vom Hersteller hinterlegten Qualitätsindizes aufgezeichnet. Die interpretierbare Zeit der einzelnen Parameter als reine Erfassungszeit ist als % der Zeit im Median (IQR) angegeben, bei der die vom Hersteller hinterlegten Qualitätsindizes suffiziente Messungen erfassten.

Der Parameter mit der längsten und höchsten interpretierbaren Zeit war der Energieverbrauch (des Patienten) mit durchschnittlich 99,6 % (98,0 - 99,9 IQR). Darauf folgten die Herzfrequenz mit 98,5 % (98,0 - 98,9 IQR) und die Atemfrequenz mit 94,3 % (91,2 - 95,5 IQR). Die Parameter Herzfrequenzvariabilität und Inter-Puls Intervall zeigten zu über mehr als 70 % der Aufzeichnungszeit eine Interpretierbarkeit. Die kürzeste interpretierbare Aufzeichnungsdauer zeigte mit 25,0 % (20,4 - 35,9 IQR) die Sauerstoffsättigung. Die Datenqualität der Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung zeigt sich signifikant schlechter gegenüber der Datenqualität der Aufzeichnung der Herzfrequenz ($p < 0,05$).

Tabelle 10: **Datenqualität der verschiedenen Parameter gemäß des jeweiligen vom Hersteller angegebenen Qualitätsindex**
(modifiziert nach Jacobsen M et al. (53))

| Parameter | Gesamtaufzeichnung in Stunden | % der potentiellen Aufzeichnungszeit | % der Aufzeichnungszeit |
|--|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| Herzfrequenz (/min) | 7.044,6 | 81,7 (73,5 - 88,4) | 98,5 (98,0 - 98,9) |
| Sauerstoffsättigung (%) | 2.179,1 | 23,5 (17,3 - 31,3) | 25,0 (20,4 - 35,9) |
| Herzfrequenzvariabilität (RMSSD in ms) | 5.198,9 | 59,6 (52,6 - 72,1) | 76,2 (64,4 - 82,5) |
| Atemfrequenz (/min) | 6.833,6 | 81,1 (71,7 - 85,4) | 94,3 (91,2 - 95,5) |
| Energieverbrauch (kCal/Tag) | 7.215,4 | 84,6 (76,3 - 90,2) | 99,6 (98,0 - 99,9) |
| Inter-Puls Intervall (ms) | 4.478,8 | 52,9 (43,6 - 59,9) | 75,7 (67,9 - 80,6) |

RMSSD (root mean square of successive differences between normal heartbeats): quadratischer Mittelwert der aufeinanderfolgenden Unterschiede zwischen normalen Herzschlägen

3.3 „Vulnerable Patientenkohorte“

Diese ambulant geführte Patientenkohorte wies eine ungeplante Rehospitalisierungsrate von 36 % innerhalb von 100 Tagen nach stationärem Beginn der Chemotherapie auf. Keiner der Studienteilnehmer verstarb oder musste auf die Intensivstation verlegt werden. Im Studienverlauf traten insgesamt 16 schwerwiegende klinische Komplikationen nach CTCAE Grad 3 oder höher auf, welche nicht hämatologischer Genese waren (siehe Tabelle 11 und 12).

Tabelle 11: Tabellarische Darstellung der SCC in Zusammenschau mit ausgewählten Blutwerten und Vitalparametern zum Zeitpunkt des Auftretens

| Nr. | Diagnose | Körpertemperatur in °C | Leukozyten/nl | Hb in g/dl | Thrombozyten/nl | WHO Grad Leukopenie | Tag des Auftretens seit Chemotherapiebeginn |
|-----|-------------------------------|------------------------|---------------|------------|-----------------|---------------------|---|
| 1 | Infektion ohne Fokus | 38,7 | 0,5 | 8,8 | 19 | IV | 13,9 |
| 2 | Infektion ohne Fokus | 36,8 | 0,2 | 13,3 | 11 | IV | 9,8 |
| 3 | Infektion ohne Fokus | | 0,1 | 10,3 | 68 | IV | 7,7 |
| 4 | Infektion ohne Fokus | 38,7 | 0,6 | 8,2 | | IV | 11,7 |
| 5 | Hypertensive Entgleisung | | 1,5 | 8,9 | 180 | III | 4,6 |
| 6 | GGT-Erhöhung | | 0,4 | 10,4 | 13 | IV | 9,7 |
| 7 | Infektion ohne Fokus | 38,6 | 9 | 8,3 | 507 | | 3,0 |
| 8 | Tachykardes, paroxysmales VHF | 38,4 | 6,3 | 7,3 | 362 | | 6,1 |
| 9 | Tachykardes, paroxysmales VHF | | 3,9 | 9 | 191 | I | 11,1 |
| 10 | Infektion ohne Fokus | 38,6 | | | | | 13,5 |
| 11 | Infektion ohne Fokus | 39,4 | 1,6 | 10,8 | 94 | III | 7,9 |
| 12 | Infektion ohne Fokus | | 0,2 | 7,6 | 12 | IV | 11,6 |
| 13 | Infektion ohne Fokus | 38,6 | 1,0 | 6,6 | 7 | III | 12,0 |
| 14 | Pneumonie | 39,0 | 0,2 | 10,3 | 30 | IV | 7,9 |
| 15 | Infektion ohne Fokus | 39,2 | 0,2 | 8,9 | 19 | IV | 10,7 |
| 16 | Infektion ohne Fokus | 37,2 | 10,4 | 9,7 | 378 | | 1,0 |

nl: Nanoliter, g/dl: Gramm/Deziliter, WHO: *World Health Organization*, GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase

Tabelle 12: weitere Details Studienverlauf

| | n | % |
|-------------------------------|----|----|
| SCC CTCAE \geq III | 16 | |
| 100-Tages-Mortalität | 0 | 0 |
| Verlegung auf ITS (100 Tage) | 0 | 0 |
| Rehospitalisierung (100 Tage) | 9 | 36 |

n: absolute Zahlen, %: Prozentangaben, CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events, ITS: Intensivstation

Insgesamt entwickelten 13 Patienten (52 %) eine SCC, 2 Patienten davon eine zweite SCC und ein Patient eine dritte SCC. Der Hauptanteil an aufgetretenen SCC wurde gebildet durch die Infektionen mit unklarem Fokus (n = 11, 69 %), gefolgt von tachykardem, paroxysmalem Vorhofflimmern (n = 2, 13 %). Als einzelne SCC traten eine Pneumonie (n = 1, 6 %), eine Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)-Erhöhung (n = 1, 6 %) und eine hypertensive Entgleisung (n = 1, 6 %) auf (siehe Abb. 7). Die infektiös bedingten SCC mit und ohne Fokus ereigneten sich zu 66,6 % zum Zeitpunkt einer

schweren Leukopenie nach WHO-Schweregrad IV (Leukozyten $< 1,0 / \text{nl}$). Bei weiteren 16,6 % der infektiös bedingten SCC lag eine moderate Leukopenie nach WHO-Schweregrad III vor (Leukozyten $1,0 - 2,0 / \text{nl}$) vor (55).

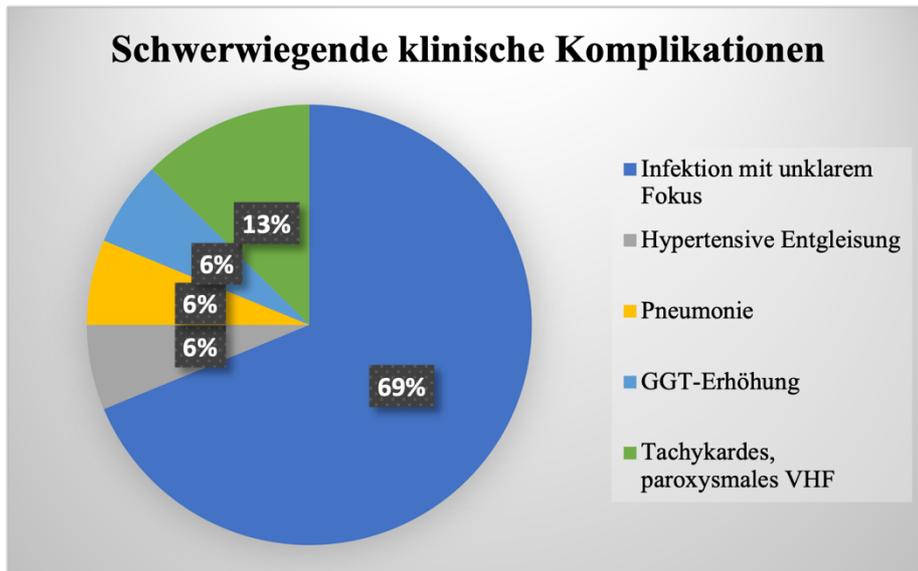


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der SCC

Fünf ambulante Patienten wurden während der Studienteilnahme aufgrund von schwerwiegenden klinischen Komplikationen für durchschnittlich 5,8 Tage rehospitalisiert. Die durchschnittliche Aufzeichnungszeit pro Tag ergab keinen signifikanten Unterschied zu den Aufzeichnungen, die im ambulanten Setting erfolgt waren (während des Krankenhausaufenthaltes 82,0 %, im ambulanten Setting 81,2 %, $p = 0,34$). Der Hauptanteil der SCC ereignete sich zwischen Tag 11 bis 15 nach Beginn der Chemotherapie ($n = 8$, 50,0 %). Zwischen Tag 1 bis 5 traten 25 % der Komplikationen auf ($n = 4$) und zwischen Tag 6 bis 10 gerundet 19 % ($n = 3$) (siehe Abb. 8).

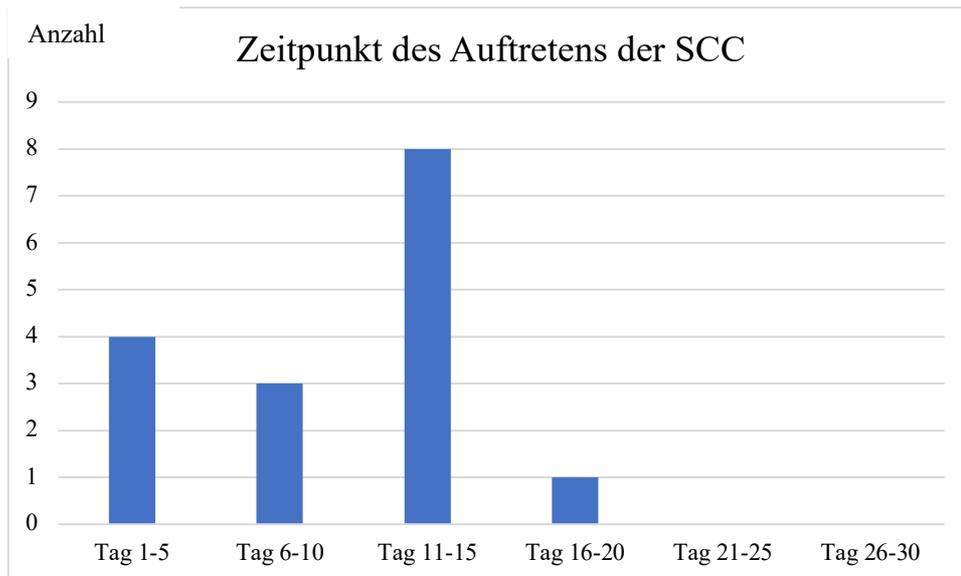


Abbildung 8: **Zeitpunkt des Auftretens von SCC im Studienverlauf.** Y-Achse: absolute Anzahl der SCC

Anhand der beispielhaften Geräteaufzeichnung in Abb. 9 über den gesamten Studienzeitraum eines Patienten können die Parameter der Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und den Perfusionsindex einsehen werden. Von besonderem Interesse ist hier die Aufzeichnung der Herzfrequenz in der obersten Zeile der Abbildung. Zum Zeitpunkt des 4. September 2019 war ein sprunghafter Anstieg der Herzfrequenz in tachykarde Bereiche ersichtlich. Dieser Anstieg markierte auch den Beginn einer SCC in Form von tachykardem, paroxysmalem Vorhofflimmern. Gleichzeitig nahm die Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung (Zeile 2 in Abb. 9) ab diesem Zeitpunkt schlagartig ab und wurde vom Gerät fast nicht mehr registriert.

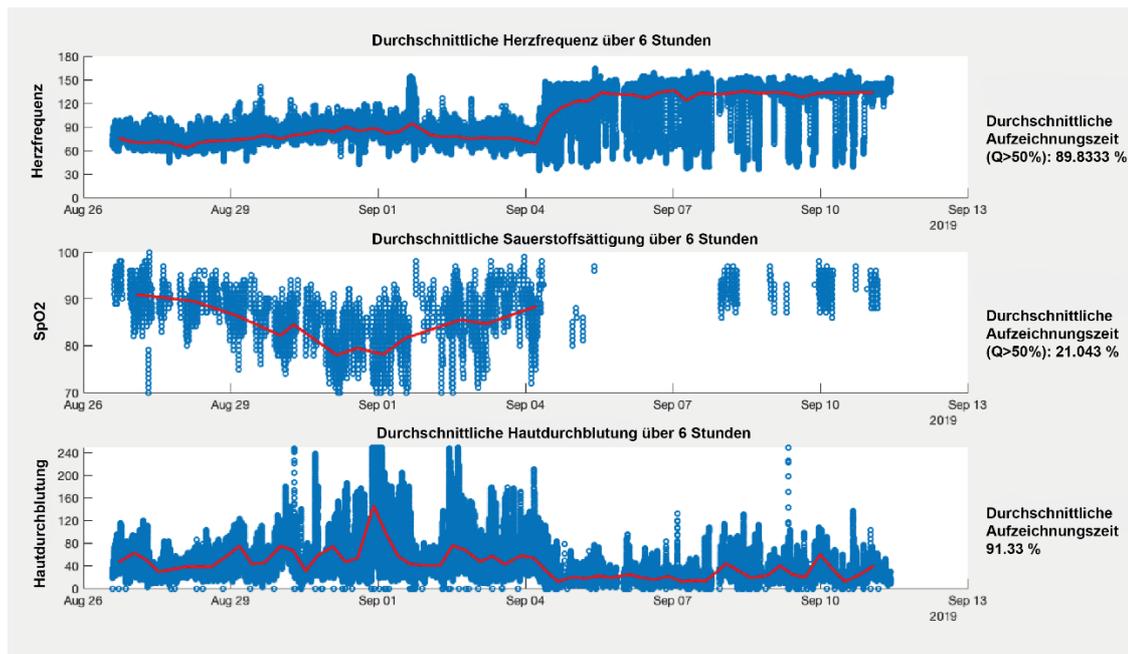


Abbildung 9: **Beispiel einer Geräteaufzeichnung:** Präsentation der Parameter Herzfrequenz in Schlägen/min (Zeile 1), Sauerstoffsättigung in Prozent (Zeile 2) und Perfusionsindex (Zeile 3) über den gesamten Studienzeitraum.

3.4 Sicherheit

Insgesamt wurden 162 Sicherheitschecks durchgeführt (Median pro Patient 6,48). Bei jedem Sicherheitscheck während der Studienvisiten wurde eine körperliche Untersuchung mit Fokus auf den Hautbefund durchgeführt und der Oberarmumfang gemessen. Außerdem erfolgte ein Gerätecheck. Alle durchgeführten Sicherheitschecks blieben unauffällig. Es trat ebenfalls kein gerätebedingtes, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf.

3.5 Anwendung des Gerätes in der Studie

Achtundachtzig Prozent der teilnehmenden Patienten ($n = 22$) entschieden sich bereits bei erstmaligem Anlegen des Armbandes für eine größere Armbandgröße als nach Herstellerangaben (siehe Tabelle 2) vorgesehen war. Den Hauptgrund stellte ein zu eng empfundenes, nicht angenehmes Anliegen des Armbandes am Oberarm dar. Lediglich drei Patienten wählten die vorgesehene Größe aus.

Der erstellte Fragebogen, der bei allen Studienvisiten ausgefüllt wurde, diente unter anderem dazu, die Handhabung des Gerätes standardisiert beurteilen zu können. Bei nur fünf der insgesamt 162 durchgeführten Studienvisiten wurde ein diskontinuierliches Tragen durch Patienten angegeben. Die Angaben der Gründe für das nicht kontinuierliche

Tragen sind in Tabelle 13 ersichtlich. Ein Patient berichtete von Problemen bei der Bedienung des Gerätes.

Tabelle 13: Gründe für diskontinuierliches Tragen

| Gründe für nicht kontinuierliches Tragen | n | % |
|--|---|----|
| Unbequemlichkeit | 2 | 40 |
| Emotionale Belastung | 1 | 20 |
| Medizinischer Grund | 1 | 20 |
| Technischer Grund | 1 | 20 |

n: absolute Zahlen, %: Prozentzahlen

Nur zwei Patienten gaben eine subjektive Belastung durch das Tragen des Gerätes bei der dritten Studienvisite an mit durchschnittlich 5,5 Punkten (Spannweite 2 - 9) (siehe Abb.10).

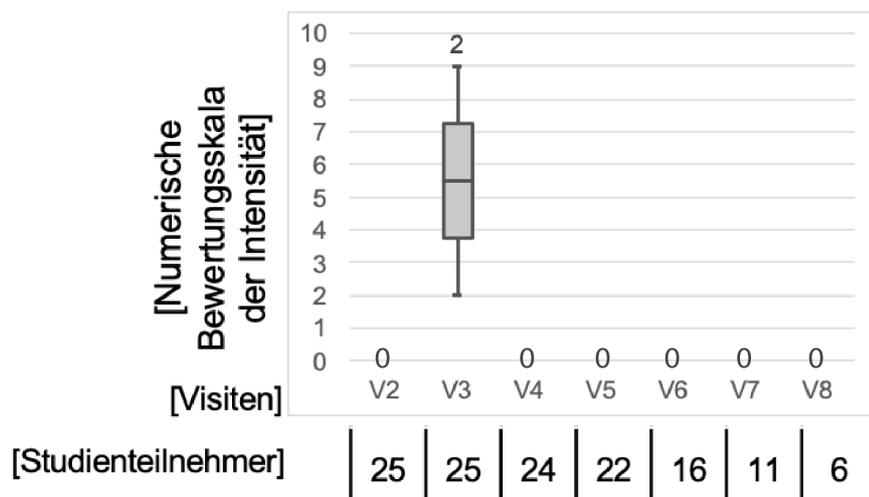


Abbildung 10: Belastung durch Tragen des Gerätes während der Studienvisiten V2-V8.

Die Studienteilnehmerzahlen unterhalb der Grafik ist in absoluten Zahlen angegeben. Auf der y-Achse ist die numerische Skala mit der Bewertung von 0 (kein Empfinden), 5 (mittleres Empfinden) und 10 (stärkstes Empfinden) angegeben.

Ein Sicherheitsempfinden durch Tragen des Gerätes wurde von einer Studienteilnehmerin mit jeweils 2 Punkten bei den Studienvisiten 2,4,5 angegeben.

3.6 Studienabbruch und Symptomlast der ambulanten Patienten

Die Durchführbarkeit einer kontinuierlichen Überwachung mittels eines *Wearables* wird zu sehr großen Anteilen durch die Studienabbruchrate bestimmt. Drei der insgesamt 25

Patienten brachen die Studie frühzeitig ab. Dies entspricht einer Abbruchrate von 12 %. Der jeweilige Zeitpunkt des Abbruchs der Studie ereignete sich zur dritten, vierten oder sechsten Studienvisite, im Median an Tag 8 (7,5 - 12,0 IQR) der Studienteilnahme. Als Gründe wurden hierfür eine externe Hospitalisierung, Unbequemlichkeit und emotionale Belastung angegeben.

Die mit den standardisierten Fragebögen ermittelte Symptomlast in Form von *Patient Reported Outcomes* zeigte sich bei den ambulanten Patienten eher gering. Vierundsechzig Prozent der Patienten (n = 16) berichteten bei mindestens einer Studienvisite über Symptome (Abb. 12). Abgefragt wurden gastrointestinale Symptome (wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen), Schmerz, Dyspnoe und Schüttelfrost. Am häufigsten berichtet wurde von gastrointestinalen Beschwerden (n = 20), gefolgt von Schmerz (n = 11). Schüttelfrost wurde insgesamt mit n = 7 angegeben und Dyspnoe mit n = 5. Auffällig war, dass 81,3 % der von Patienten angegebenen Symptome in der jeweiligen leukopenen Phase (Abb. 11) des Patienten nach dem jeweiligen Chemotherapiezyklus lagen. Während dieser Phase ereignete sich auch der Hauptanteil der SCC.

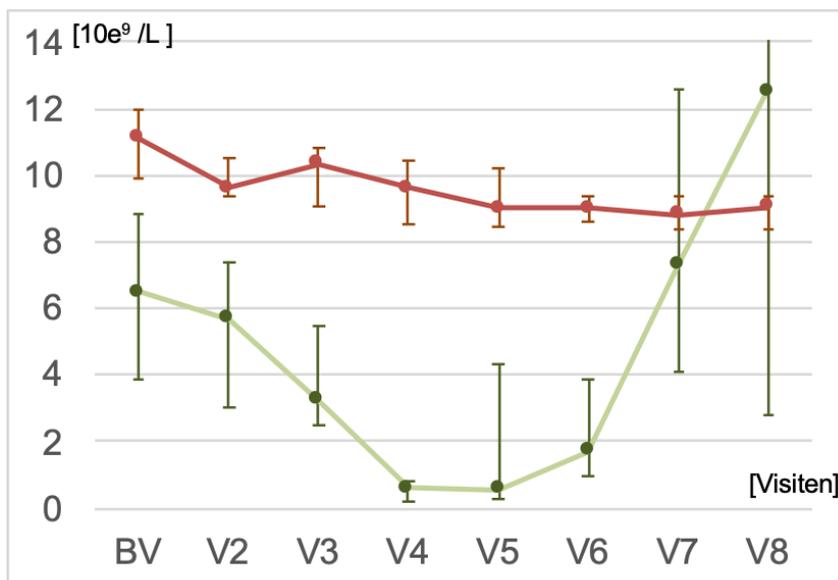


Abbildung 11: **Leukopene Phase** Median der Anzahl von Leukozyten (grüne Linie) / Erythrozyten (rote Linie) der ambulanten Kohorte vom Baselinevisit (BV) bis Studienvisite 8 (V8). Die Fehlerbalken geben den IQR 25 - 75 an. (modifiziert nach Jacobsen M et al. (53))

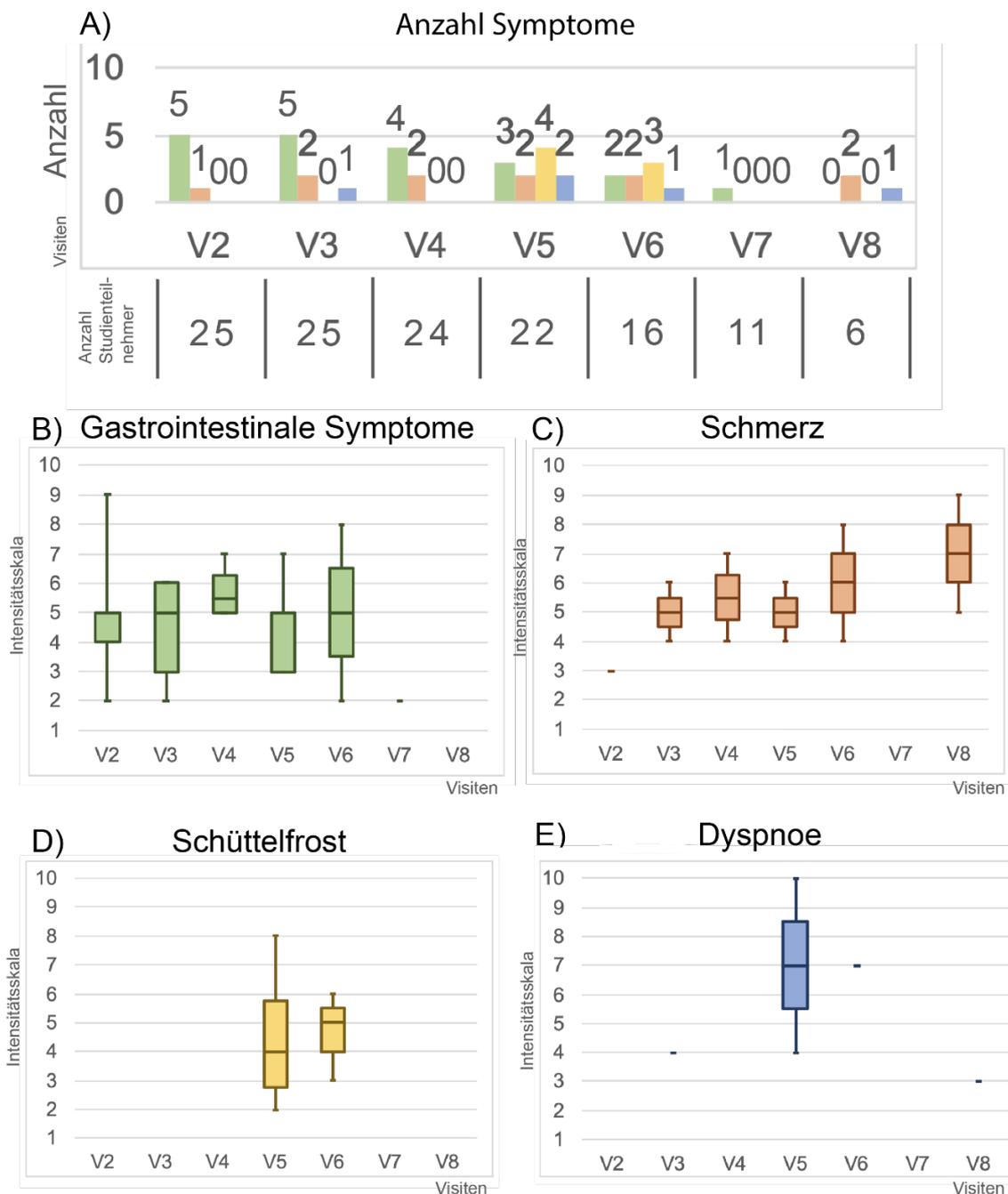


Abbildung 12: **Symptomlast der ambulanten Kohorte**, Bewertung der Symptombelastung der Patienten der ambulanten Kohorte bei den Besuchen V2 bis V8. Die Anzahl der gemeldeten Symptome ist in a angegeben. Die Anzahl der Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt noch an der Studie teilnahmen, ist als numerische Zahl unter der x-Achse angegeben. Die Veränderung der Intensität der berichteten Symptome wurde von den Patienten auf einer numerischen Skala von 1 (leicht) über 5 (mittelschwer) bis 10 (schwer) im Zeitraum seit dem letzten Besuch bewertet. Die Werte für die Symptome sind als Box-Whisker-Plots für gastrointestinale Symptome (B), Schmerz (C), Schüttelfrost (D) und Dyspnoe (E) dargestellt. (modifiziert nach Jacobsen M et al. (53))

3.7 Darstellung des Aktivitätsniveaus und der Herzfrequenz im Studienverlauf

Eine Überprüfung der Plausibilität der aufgezeichneten Parameter wurde anhand einer Betrachtung der Herzfrequenz und Aktivität im Verlauf der Studie durchgeführt (siehe Diskussionsteil, siehe Abb. 14).

Innerhalb der ersten Tage der Studienteilnahme konnte ein deutlicher Abfall der Herzfrequenz unter 80 bpm registriert werden. Von Teilnahmetag 5 bis 10 stieg die Herzfrequenz im täglichen Durchschnitt wieder deutlich auf über 80 bpm an und hielt sich auf ähnlichem Niveau mit geringen Fluktuationen bis Tag 17. In diesem Zeitraum befand sich der größte Anteil der Studienteilnehmer in ambulanter Versorgung.

Das Aktivitätsniveau der ambulanten Patienten zeigte ein relativ hohes Startniveau. Eine deutliche Regredienz dessen war von Tag 1 zu Tag 2 ersichtlich bis es danach bis Tag 7 zu einer Steigerung auf einen höheren Wert kam. Im weiteren Verlauf zeigte sich bis Tag 14 ein relativ konstanter, paralleler Verlauf zur x-Achse. In den letzten Studientagen zeigten sich starke Fluktuationen bei abnehmender Studienteilnehmerzahl.

Bei Betrachtung beider Kurvenverläufe fiel der zunächst von Tag 2 bis Tag 7 nahezu parallele Verlauf auf. Bei Konstanz des Aktivitätsniveaus ab Tag 7 bis 14 zeigte sich zunehmend eine höhere durchschnittliche Herzfrequenz im gleichen Zeitraum und somit ein divergenter Kurvenverlauf. Während dieses Zeitraumes befanden sich die Patienten in Leukopenie (siehe Abb.13).

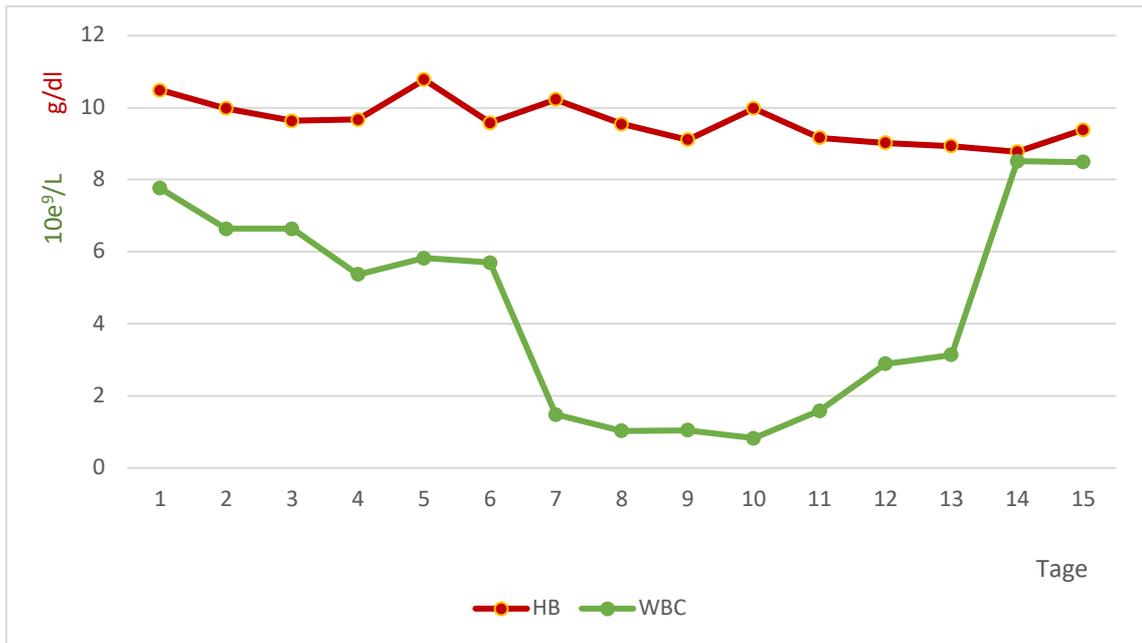


Abbildung 13: **Hb und Leukozytenzahl als Mittelwerte im Studienverlauf**
 Eine deutliche Leukopenie findet sich zwischen Tag 7 und 13.

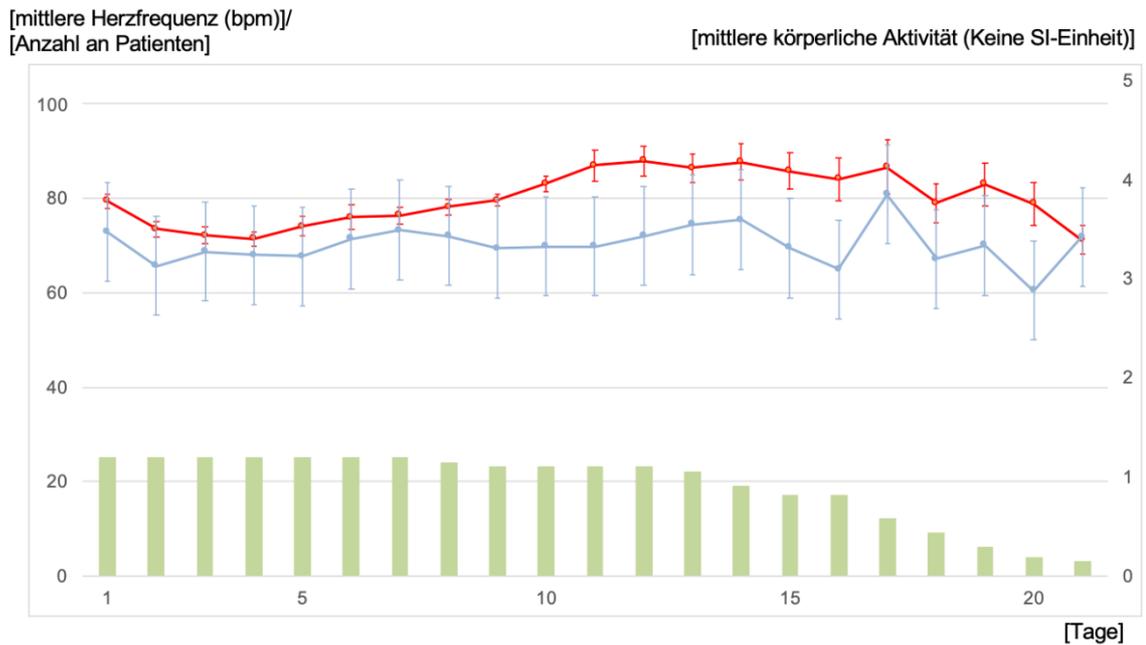


Abbildung 14: **Herzfrequenz und Aktivität im Studienverlauf**, Tägliche durchschnittliche Herzfrequenz (rote Linie, linke y-Achse (bpm)) und körperliche Aktivität der Patienten (blaue Linie, rechte y-Achse (Keine SI-Einheit)). Fehlerbalken geben Standardfehler an. Die Anzahl der Patienten ist als grüner Balken (linke y-Achse (Anzahl an Patienten)) angegeben. X-Achse: Tage. (modifiziert nach Jacobsen M et al. (53))

4. Diskussion und Schlussfolgerung

Teile des Abschnitts Diskussion und Schlussfolgerung sind veröffentlicht in:

Jacobsen M, Rottmann P, Dembek TA, Gerke AL, Gholamipoor R, Blum C, Hartmann NU, Verket M, Kaivers J, Jäger P, Baermann BN, Heinemann L, Marx N, Müller-Wieland D, Kollmann M, Seyfarth M, Kobbe G. Feasibility of Wearable-Based Remote Monitoring in Patients During Intensive Treatment for Aggressive Hematologic Malignancies. *JCO Clin Cancer Inform.* 2022 Jan;6:e2100126. doi: 10.1200/CCI.21.00126. PMID: 35025669.cht:

Die CoMMoD-CAST-Studie, eine einarmige, monozentrische, nicht-invasive Beobachtungsstudie, untersuchte die Machbarkeit eines kontinuierlichen, nicht-invasiven Monitorings mittels eines *Wearables* und der Symptomlast bei ambulant geführten hämatonkologischen Patienten während und nach intensiver Chemotherapie. In Betrachtung der retrospektiv ausgewerteten Daten lässt sich festhalten, dass die Fernüberwachung mittels eines *Wearables* bei dieser präzise definierten Kohorte von ambulanten Patienten möglich ist und auch eine gute Akzeptanz bei den Patienten findet. Dies hat eine besondere Relevanz, da die Behandlung von hämatonkologischen Patienten in ambulanter Betreuung in den letzten Jahren einen immer höheren Stellenwert erhält. Auch die Datenqualität kann in Bezug auf die meisten Parameter als zufriedenstellend bewertet werden. Die Symptomlast ist alles in allem trotz der intensiven Chemotherapieprotokolle eher als geringer einzuschätzen. Dieser Punkt könnte die gute Adhärenz in Bezug auf die durchschnittliche Aufzeichnungsdauer zumindest miterklären. Nachfolgend werden die Ergebnisse differenziert betrachtet und mit einem Ausblick auf zukünftige Möglichkeiten diskutiert.

4.1 Aspekte der Patientenkohorte

Der Umfang der Studienstichprobe für die ambulante Patientenkohorte war begrenzt auf 25 Teilnehmer. Dafür handelt es sich aber um eine sehr präzise definierte Patientenkohorte. Es erfolgte eine prospektive und konsekutive Rekrutierung und anhand von vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Studienteilnehmer eingeschlossen. Unseres Wissens nach ist dies die größte Kohorte dieser ausgewählten Patienten-

population in ambulanter Betreuung, bei der diese Art der Fernüberwachung (=Remote Patient Monitoring RPM) eingesetzt wurde (36).

Das durchschnittliche Patientenalter der Studienteilnehmer lag bei 54 Jahren. Damit waren die Studienteilnehmer eher jünger als der Durchschnitt eines repräsentativen hämatoonkologischen Patientenlientels und erhielten eine intensivere Therapie. Kritisch zu hinterfragen ist, inwiefern das durchschnittlich jüngere Alter der Patienten Auswirkungen auf die als gut zu beurteilende Adhärenz hat.

Als begünstigende Faktoren sind ein gutes Handling des *Wearables* durch die höhere Technikerfahrenheit dieser jüngeren Generation und eine niedrigere Rate an Vorerkrankungen, welche eine geringere Symptomlast bedingen und dadurch möglicherweise zu einer erhöhten Adhärenz führen, zu nennen. Die geschlechtliche Verteilung mit 14 Männern und 11 Frauen war relativ gleich. Die gute Akzeptanz zeigte sich auch in einer guten Screeningrate.

Insgesamt nahmen 25 von 35 befragten Patienten teil, was einer Rekrutierungsrate von 71,4 % entspricht. Es lehnten nur 20 % der Befragten die Studienteilnahme aktiv ab und lediglich bei 3 Patienten (8,6 %) trafen die Ein- und Ausschlusskriterien nicht zu. Zu beachten ist hier, dass die Patienten durch die Studienteilnahme keinen direkten persönlichen Nutzen erfahren haben. Es erfolgte keine detaillierte Befragung nach Gründen der Ablehnung der Studienteilnahme aufgrund von bevorstehender emotionaler und körperlicher Belastung vor dem nächsten Therapiezyklus. Ein weiterer Grund für die gute Akzeptanz der Patienten könnte darin bestanden haben, dass während der ambulanten Behandlung die Anwendung eines *Wearables* zur kontinuierlichen nicht-invasiven Überwachung der Vitalparameter keine gedoppelte Kontrolle darstellte. Unter ambulanter Führung bestand generell eine geringere medizinische Überwachung im Vergleich zum stationären Setting, wo täglich mehrfach Vitalparameter durch das Pflegepersonal erhoben wurden und eine tägliche ärztliche Visite erfolgte. Ambulant fanden in der Regel nur 2 - 3 wöchentliche Arzt- / Patientenkontakte in den Spezialambulanzen nach intensiver Chemotherapie statt. Daraus resultiert eine Monitoringlücke bezüglich der Erfassung von Vitalparametern etc., die zukünftig durch Anwendung eines *Wearables* mit direkter Liveübertragung und -auswertung der erhobenen Vitalparameter geschlossen werden könnte. Eine mögliche Verzerrung des Screeningverfahrens in Form eines Selektionsbias könnte dadurch entstanden sein, dass hauptsächlich sehr technikaffine Patienten einer Studienteilnahme zustimmten.

Die Studienabbruchrate war mit 12 % sehr gering. Nur drei Studienteilnehmer schieden

verfrüht aus der Studie aus. Zwei Patienten gaben emotionale Belastung als Grund an und eine Teilnehmerin wurde in einem externen Krankenhaus rehospitalisiert. In einer vergleichbaren Studie von Patienten mit ähnlicher hämatoonkologischer Grunderkrankung, in der eine Überwachung mittels eines Patches erfolgte, zeigte sich eine deutlich höhere Abbruchrate von 33 % (56). Eine weitere Studie, die eine vergleichbare Kohortengröße von 30 onkologischen Patienten und eine ähnliche Studiendauer wie die CoMMoD-Cast-Studie aufwies, untersuchte die Machbarkeit einer Bewegungsintervention überwacht durch einen elektronischen Schrittzähler, der an der Taille des Patienten angebracht wurde. Die Abbruchrate zeigte sich geringer mit 7 %. Allerdings sollten die Teilnehmer in dieser Studie das *Wearable* nur über Tags vom Zeitpunkt des Aufstehens bis zum Schlafengehen tragen (57).

All diese Daten sprechen für die gute Durchführbarkeit eines kontinuierlichen, nicht-invasiven Monitorings mittels eines *Wearables*. Allerdings kann die Übertragbarkeit auf andere klinische Fachrichtungen aufgrund der präzisen und engfassten Kohorten-definierung begrenzt sein.

4.2 Adhärenzraten

Die Definition von Adhärenzraten zeigt sich in vielen klinischen Studien sehr heterogen und macht eine Vergleichbarkeit untereinander sehr schwierig. In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2020 schwankten die Adhärenzraten in klinischen Studien während der Krebsbehandlung unabhängig von ihrer Definition zwischen 60 - 100 % (36). In einer klinischen Studie, in der Brustkrebspatientinnen über einen Zeitraum von neun Monaten ein *Wearable* in Form einer *Fitbit* zur Messung von physischer Aktivität und Schlafverhalten während und nach Chemotherapie trugen, wurde die Adhärenz mit dem Tragen von mindestens zehn Stunden oder mehr am Tag definiert. Hierunter zeigte sich eine niedrige durchschnittliche Adhärenzrate von nur 44,5 % über den gesamten Studienzeitraum (58). Wenn man diese Definition auf die ambulanten Patienten der CoMMoD-CAST-Studie anwendet, ergibt sich eine durchschnittliche Adhärenz von 89,6 %. Zu beachten ist hier allerdings, dass die durchschnittliche Studienteilnahme nur 15,1 Tage betrug und somit zeitlich eine deutliche Begrenzung aufweist. Nach unserer Definition von Adhärenz als Aufzeichnungszeit (als Anteil pro Tag berechnet) unabhängig von der Aufzeichnungsqualität der Daten lag die Adhärenz bei

durchschnittlich 84,6 %. Dies entspricht nahezu einer kontinuierlichen Aufzeichnung. Allerdings zeigte sich ein Rückgang der täglichen Aufzeichnungszeit im Studienverlauf. Daher ist es fraglich, wie die Adhärenzrate sich bei längerer Studiendauer verhalten würde. In einer randomisierten, kontrollierten Studie über einen Studienzeitraum von 6 Monaten wurde bei Patienten mit inoperablem Lungenkrebs der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und anderen Endpunkten untersucht. Die Adhärenzraten, welche zu Studienbeginn, nach neun Wochen und nach sechs Monaten erhoben wurden, zeigten sich abnehmend (87 % zu Studienbeginn, 71 % nach neun Wochen und 60 % nach sechs Monaten) (59).

Ebenfalls ist eine Beeinflussung der guten durchschnittlichen Aufzeichnungszeit durch die regelmäßigen Studienbesuche möglich. Patienten wurden bei einer durchschnittlichen Studienteilnahme von 15,1 Tagen im Schnitt sechsmal visitiert. Während der Visiten wurden die Patienten aktiv an das Gerätetragen erinnert. Außerdem wurden Hinweise zum Tragen gegeben, was auch eine direkte Korrektur eventueller Anwendungsfehler bedeutete. Während jeder Visite erhielten die Patienten ein vollständig aufgeladenes Gerät. Daraus resultierte in der Anzahl ein eigenständiger Aufladevorgang weniger je Visite. Auch hier bleibt zu betonen, dass die Patienten keinen direkten Eigennutzen durch Studienteilnahme hatten und zu keiner Zeit ihre gemessenen Parameter einsehen konnten. Bei Nutzung eines zugehörigen Anwenderprogrammes, zum Beispiel auf dem *Smartphone* des Patienten, und der direkten Einsicht der Vitalparameter könnten die Adhärenzraten noch mehr ansteigen und eventuell auch über längere Zeiträume auf einem hohen Niveau bleiben. Mit dem in der CoMMoD-CAST-Studie verwendeten Gerät Everion wäre dies beispielsweise mit der von der Herstellerfirma angebotenen *App* „Biovotion X“ möglich gewesen. Patienten hätten durch das Bereitstellen einer Anwendungssoftware einen direkten Mehrwert und könnten beispielsweise den behandelnden Arzt bei Auffälligkeiten kontaktieren.

4.3 Technische Einschränkungen und weitere Limitierungen

Das in der CoMMoD-CAST-Studie verwendete Gerät „Everion“ der Firma Biovotion hat eine tägliche Ladezeit von 1,5 Stunden. Dies führte zu relevanten Messlücken bei kontinuierlicher Überwachung (siehe Abb. 15).

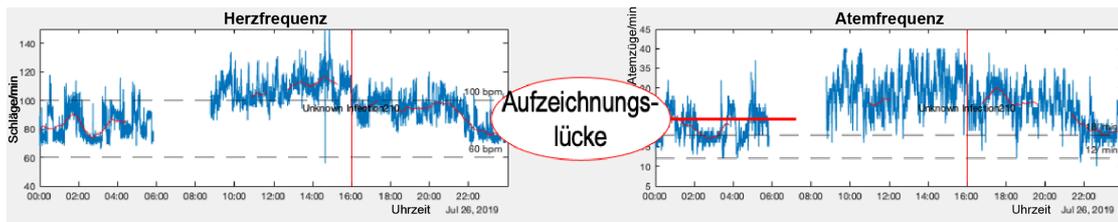


Abbildung 15: **Darstellung der Aufzeichnungslücken durch das Aufladen des Gerätes**, Links Darstellung der Herzfrequenz in Schlägen / Minute (y-Achse) mit Aufzeichnungslücke, rechts Darstellung der Atemfrequenz / Minute (y-Achse) mit Aufzeichnungslücke. X-Achse: Zeitangabe.

Für den Patienten stellte es eine Belastung dar, jeden Tag an den Aufladevorgang und das anschließende Wiederanlegen des *Wearables* denken zu müssen. Auch die maximale Akkulaufzeit mit 32 Stunden Nutzung wirkte limitierend. Das Gerät hatte keine Funktion zur Anzeige des Akkustandes und es gab kein Signal bei niedrigem Akkustand. Durch Integration eines akustischen Signals bei dem Erreichen eines niedrigen Akkustands sowie eine Erhöhung der Batteriekapazität könnte die Nutzerfreundlichkeit deutlich verbessert werden. Die interne Datenspeicherkapazität von maximal 92 Stunden erforderte bei unserem Studiendesign eine hohe Studienvisitenrate für den durchzuführenden *Download* der Daten. Die *Downloadzeit* pro Gerät lag bei bis zu maximal acht Stunden. Wenn in Folgestudien ein sicherer, webbasierter Dienst nach EU-Datenschutzbestimmungen implementiert werden könnte, würde diese Limitierung eine untergeordnete Rolle spielen.

4.4 Bezug zu „vulnerabler Patientenkohorte im ambulanten Setting“

Die Rehospitalisierungsrate der ambulanten Patienten lag bei 36 % in 100 Tagen seit Studienbeginn. Innerhalb des Studienzeitraumes kam es zur Rehospitalisierung von fünf Patienten aufgrund von SCC. Nach einer Analyse der durchschnittlichen Aufzeichnungszeit pro Tag während des stationären Aufenthalts ergab sich kein signifikanter Unterschied zu den Aufzeichnungen, die im ambulanten Setting erfolgten ($p = 0,34$). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Anwendung unter ambulanten Bedingungen gleichwertig funktioniert wie in der stationären Krankenhausumgebung, wo Krankenhauspersonal regelmäßig an Nutzung des *Wearables* erinnern kann. Somit ist den Patienten, die meist durch ihre Diagnose ein gutes Krankheitsbewusstsein haben, auch in diesem Bereich eine gute Eigenverantwortlichkeit zuzutrauen.

Der Hauptanteil der SCC ereignete sich an Tag 11 - 15 der Studienteilnahme, ein Zeitraum, in dem die Patienten sich in der Regel in der Phase der Neutropenie in

ambulanter Betreuung in häuslicher Umgebung befanden. In diesem Zeitraum ist die emotionale und physische Belastungssituation als besonders hoch anzunehmen, da Patienten in diesem Zeitraum auch die meisten PROs berichteten. Bei Betrachtung der durchschnittlichen täglichen Aufzeichnungszeit zeigte sich auch in diesen Tagen ein Niveau von rund 80 %, was auch hier für eine gute Adhärenz und ein nahezu kontinuierliches Monitoring spricht. In Zukunft könnte der besondere Nutzen der Überwachung in diesem vulnerablen Zeitraum in der frühzeitigen Erkennung der SCC und einer nachfolgend zeitlich eher eingeleiteten Therapie liegen. Um dies zu ermöglichen, müssten in zukünftigen Studien belastbare Algorithmen basierend auf künstlicher Intelligenz zur Erkennung der SCC entwickelt werden.

Somit könnte die Monitoringlücke, die nach Standards bei der ambulanten Patientenbetreuung zum Studienzeitpunkt bestand, geschlossen werden. Während des Studienzeitraumes lag eine hohe Eigenverantwortlichkeit bei den Patienten, die bei Veränderungen des Allgemeinzustandes oder Auftreten anderer Symptome über eine Notfallnummer ärztlichen Rat in der zuständigen Fachabteilung erfragen konnten. Die Hemmschwelle die Notrufnummer bei Bedarf auch wirklich zu wählen, ist als unterschiedlich hoch anzunehmen. Dies begründet auch, warum SCC teilweise erst spät erkannt werden. In Zukunft könnten SCC durch eine digitale Fernüberwachung in Kombination mit belastbaren Algorithmen schneller erkannt werden und die Therapie früher eingeleitet werden.

4.5 Einschätzung der Geräteauswahl

Das in der Studie verwendete Everion ist kein *Lifestylegerät*, welches über ein Display und andere Funktionen wie beispielsweise eine *Fitbit* oder eine *Applewatch* verfügt. Es sind aber zahlreiche Sensoren zur Aufzeichnung von Vitalparametern und körperlicher Aktivität, die für die Erkennung von SCC aus klinischer Ansicht adäquat erscheinen, verbaut. Außerdem sind die Daten unabhängig von der Herstellerfirma speicherbar.

Positioniert wurde das Everion am Oberarm mittels eines Armbandes etwa 2 - 3 cm oberhalb der Ellenbeuge. Durch diese Position erhoffte man sich eine geringere Störimpulsrate durch Bewegungen. Unter Kleidung war das Gerät nicht sichtbar. Es ist anzumerken, dass die Armbandgrößen nach Herstellerangaben für diese definierte Kohorte nicht verwendbar waren. Es wurden fast durchweg größere Größen benötigt. Ob dadurch und in welchem Ausmaß Einbußen in der Datenaufzeichnung entstanden sind, ist unklar.

Generell erwies sich das Gerät als wenig bewegungseinschränkend. Es störte die Abläufe während der Therapie nicht und erwies sich als benutzerfreundlich. Die erhoffte geringe Wahrscheinlichkeit für Fehlbedienung zeigte sich auch in unseren Befragungen, da nur ein Patient Probleme mit der Handhabung angab. Die Studienergebnisse bestätigen die Aspekte, die zur Auswahl des Gerätes führten. In den Befragungen wurde nur äußerst selten ein diskontinuierliches Tragen oder eine Belastung durch Tragen des Gerätes angegeben. Trotz allem wäre für zukünftige Studien zu beachten, dass ein kleineres und in Bezug auf die Ladevorgänge bequemeres Gerät die Adhärenz noch weiter erhöhen könnte (60).

Auch vom Sicherheitsaspekt her bewährte sich das Gerät. Durch das Gerät wurde kein *Adverse Event* verursacht. Auch die Position des Gerätes am Oberarm ist als sicher einzustufen, da bei keiner der Studienvisiten Petechien oder Hämatome und keine Hautirritationen festzustellen waren. Der Sicherheitsaspekt ist bei einer hämatoonkologischen Kohorte von großer Bedeutung, da die Entstehung von Petechien oder allergischen Hautreaktionen bedingt durch das Gerät im Vorfeld als durchaus möglich eingestuft wurde.

Allerdings waren die Hygienemaßnahmen verursacht durch das Gerät in der Phase der Neutropenie eine Belastung für die Patienten. Das Gerät musste hier täglich per Hand gereinigt werden und das Armband täglich händisch ausgewaschen werden.

4.6 Symptomlast

Die Symptomlast der Patienten der ambulanten Kohorte wurde anhand von Patient Reported Outcomes ermittelt, wobei Art, Häufigkeit und Intensität der Symptome bewertet wurden. Die bei der Abfrage verwendeten Symptome wurden auf der Grundlage von Expertenmeinungen ausgewählt und es wurde keine vorherige Validierung durchgeführt. Das Ziel sollte eine einfache und präzise Symptombewertung durch den Patienten sein.

Im Fokus der CoMMoD-CAST-Studie standen nicht-psychologische Symptome wie gastrointestinale Symptome, Schmerz, Schüttelfrost und Dyspnoe. In zukünftigen Erhebungen sollten auch psychologische Aspekte wie beispielsweise Depression und Müdigkeit erhoben werden, da gerade diese Symptome bei hämatoonkologischen Patienten oft einen großen Leidensdruck auslösen.

Insgesamt zeigte sich die Symptombelastung bei den ambulanten Patienten von eher ge-

ringem Ausmaß. Dieser Fakt könnte auch eine weitere Erklärung für die niedrige Studienabbruchsquote von 12 % sein. Die höchste Rate an Beschwerden zeigte sich wie vorher angenommen zur Zeit der Neutropenie, während der sich ebenfalls die meisten SCC ereigneten.

Eine der großen zukünftigen Herausforderungen besteht darin, die von Patienten angegebenen Symptome und durch das Wearable aufgezeichnete Vitalparameter sinnvoll miteinander in Verbindung zu bringen, um einen klinischen Nutzen erzeugen zu können. In anderen klinischen Studien wurde eine hohe Symptombelastung mit Veränderungen der Herzfrequenz und Aktivität in Verbindung gebracht (46,45,57). Beispielsweise wurde bei erwachsenen Patienten mit gastrointestinalen Tumoren während chemotherapeutischer Behandlung, die eine hohe Symptomlast äußerten, eine signifikante Korrelation zu allgemein reduzierter körperlicher Aktivität, längerem sitzenden Verhalten, vermehrtem Schlafen mit ebenfalls vermehrtem nächtlichen Erwachen beobachtet (61). Bei den ambulanten Patienten der CoMMoD-CAST-Studie konnte keine signifikante Korrelation zwischen den PROs und den aufgezeichneten Parametern nachgewiesen werden.

Das verwendete Studiendesign erschwerte es den Patienten differenzierte Angaben zur subjektiven Symptomlast und dem genauen Zeitpunkt des Auftretens eines Symptoms zu machen. Die Angaben zu Symptomen und deren Intensität wurden erst retrospektiv erhoben während der Studienvisiten durch Ausfüllen des standardisierten Fragebogens. Eine Lösung für dieses Problem könnte in der Verwendung von *Apps* oder ähnlichen Programmen zur unmittelbaren Bewertung von *Patient Reported Outcomes* liegen. Dadurch könnte man eine Echtzeiterfassung von subjektiven Beschwerden realisieren (62). Die direkte Echtzeiterfassung von PROs könnte die bei den ambulanten Patienten der CoMMoD-CAST-Studie fehlende signifikante Korrelation zwischen den subjektiven Beschwerden und den durch das *Wearable* aufgezeichneten Parametern verbessern. In Zukunft könnte dies auch zu einer Optimierung des Zeitpunktes für therapeutische Maßnahmen und Erhöhung von Überlebensraten führen. Eine Studie, die bereits von 2007 bis 2011 am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York bei Patienten mit soliden Tumoren in fortgeschrittenen Stadien, durchgeführt wurde, untermauert diese Zukunftsperspektive. Hier konnte gezeigt werden, dass die Integration von PROs in die Standardabläufe der Pflege bei Patienten mit metastasierten Tumoren das Überleben im Vergleich zu Patienten, die nur mit den normalen Pflegeabläufen versorgt wurden, verlängerte (63).

4.7 Datenqualität und Datenplausibilität

Die Analysen in Bezug auf die Qualität der aufgezeichneten Daten lieferten ein sehr heterogenes Bild. Zugrundeliegend für die Beurteilung der Datenqualität waren die integrierten Qualitätsindizes des Herstellers Biovotion im Everion. Als Definition eines Maßes für die Datenqualität wurde die „interpretierbare Zeit“ gewählt. Es lag insgesamt ein großer Unterschied in der Interpretierbarkeit der einzelnen Parameter. Am besten schnitt der Parameter des Energieverbrauches mit 99,6 % interpretierbarer Zeit ab. Aber auch die Parameter Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und die Atemfrequenz zeigten eine ausreichende interpretierbare Zeit. Die Sensoren, die diese Parameter aufzeichnen, sind damit für ein suffizientes kontinuierliches Monitoring geeignet.

Als problematisch erwies sich die Überwachung der Sauerstoffsättigung. Mit einer Interpretierbarkeit von 20 % der Zeit ist diese als nicht ausreichend einzustufen. Grund für diese Messungenauigkeit könnte sein, dass das Everion absorbiertes, also gebrochenes Licht misst und die Differenz zwischen Rot und Infrarot detektiert, während bei Messungen an Fingerbeere und Ohrläppchen im klinischen Alltag ungebrochenes Licht detektiert wird und somit nur ein Signal gemessen wird. Letzteres macht eine bessere Messqualität möglich. Aus unseren erhobenen Daten lässt sich die Aussage treffen, dass der im Everion verbaute Sensor nicht für ein kontinuierliches Monitoring der Sauerstoffsättigung geeignet ist, da er unter anderem auch eine hohe Anfälligkeit für Bewegungsartefakte zeigte.

In einer sehr ähnlich aufgebauten Beobachtungsstudie mit 20 pädiatrischen onkologischen Patienten unter intensiver Chemotherapie, welche ebenfalls das Everion trugen, konnte die Qualität der Herzfrequenz in den aufgezeichneten Stunden zu 61 % als gut bewertet werden und zu 5 % als schlecht. Während 35 % der Stunden konnten keine Daten ermittelt werden. Insgesamt zeigte sich für die Herzfrequenz zu 93 % der aufgezeichneten Stunden eine gute Datenqualität. Die Atemfrequenz und Körperkerntemperatur zeigten eine ähnlich gute Aufzeichnungsqualität. In Übereinstimmung mit unserer CoMMoD-CAST-Studie erwies sich die Qualität der Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung als unzureichend, da sich nur während 26 % der aufgezeichneten Stunden eine gute Aufzeichnungsqualität zeigte. Die Herzfrequenzvariabilität lieferte zu 73 % der aufgezeichneten Stunden eine gute Datenqualität (64,65).

Zur Dateninterpretation und zur Überprüfung der Plausibilität der Daten wurde eine Verbindung zwischen der beobachteten Herzfrequenz und des Aktivitätsniveaus mit klinischen Aspekten hergestellt (siehe Abb. 13).

Die Herzfrequenz zeigte zu Beginn während der stationären Phase der Chemotherapie einen deutlichen Abfall. Dieser könnte durch intravenöse Volumensubstitution vor Beginn der Chemotherapie erklärbar sein. Die Patienten nahmen vom Körpergewicht vom Baselinevisit zum dritten Teilnahmetag signifikant zu ($p \leq 0,001$). Der anschließende anhaltende Anstieg der Herzfrequenz auf ein Niveau von deutlich über 80 bpm könnte aufgrund der Toxizität der Chemotherapeutika und den infektiösen SCC, welche eine höhere Herzkreislaufbelastung darstellen, begründet sein. Größere Fluktuationen mit einem Absinken unter den Ausgangswert im restlichen Studienverlauf könnten auf die kleiner werdende Anzahl an teilnehmenden Patienten zum Ende der Studie zurückzuführen sein.

Das Aktivitätsniveau zeigte sich zu Beginn eher hoch, fiel dann am ersten Tag zur stationären Aufnahme stark ab und stieg letztendlich in der ambulanten Phase bis Tag 14 der Studienteilnahme in wellenförmigem Verlauf an. Bis hierhin erscheint dies plausibel, da die Bewegungsmöglichkeiten im stationären Bereich deutlich eingeschränkter sind als in der häuslichen Umgebung. Der stark fluktuierende Verlauf nach Tag 14 könnte in Zusammenhang mit der deutlich reduzierten Teilnehmerzahl stehen. Das durchgängig als relativ hoch anzusehende Aktivitätsniveau der ambulanten Patienten könnte den Vergleich mit anderen stationären Patientenkohorten erschweren, da im stationären Bereich deutlich höhere Bettruhezeiten anzunehmen sind.

Bei Betrachtung beider Kurvenverläufe fiel der zunächst nahezu parallele Verlauf auf. Dieser ist durch eine physiologisch niedrigere durchschnittliche Herzfrequenz bei niedrigerem Aktivitätsniveau zu erklären. Danach zeigte sich zwischen Tag 7 bis 14 ein divergenter Kurvenverlauf mit konstantem Aktivitätsniveau und zunehmender Herzfrequenz. Begründet sein könnte diese Entwicklung durch die maximale Toxizität der Chemotherapie mit induzierter Leukopenie und gleichzeitig der in diesem Zeitraum vermehrt auftretenden SCC als Zeichen einer höheren Herzkreislaufbelastung (siehe Abbildung 12). Ebenfalls wichtig anzumerken ist, dass der Hämoglobinwert sich als relativ konstant von Tag 7 - 14 darstellte und somit für die divergenten Kurvenverläufe keine Begründung liefert.

Bei der Datenverarbeitung ist zu beachten, dass die Datenanalyse auf Daten basiert, die vom *Wearable* vorverarbeitet wurden. Hier musste man sich auf proprietäre Algorithmen

und Qualitätsindizes, die vom Hersteller im Gerät integriert wurden, verlassen. Besser für die Zukunft wäre ein medizinisches *Wearable*, das Rohdaten und Algorithmen als *Open-Source* zur Verfügung stellt und somit eine Anpassungsfähigkeit der Software nach dem individuellen Studiendesign ermöglicht.

4.8 Schlussfolgerung

Die CoMMoD-CAST-Studie ist als Beobachtungsstudie vom Studiendesign adäquat durchgeführt worden. Die grundlegende Frage nach der Machbarkeit und Durchführbarkeit eines kontinuierlichen, nicht-invasiven Monitorings der Vitalparameter bei dieser exakt definierten Patientenkohorte ist bejahend zu beantworten. Durch die Auswahl dieser hoch selektierten Patientengruppe von hämatonkologischen Patienten während und nach intensiver Chemotherapie war die Fallzahl eingeschränkt, was insgesamt zu einer Limitierung hinsichtlich der externen Validität führt.

Die Einführung von *RPM* in der Onkologie könnte eine kontinuierliche Überwachung von Patienten mit ambulanter Betreuung mit bisher reduzierten Möglichkeiten zum Monitoring sichern. Eine Verbesserung der Erkennung kritischer klinischer Situationen während des gesamten Behandlungszyklus könnte erreicht werden und auch der Zeitpunkt der Einleitung von therapeutischen Maßnahmen optimiert werden.

Als Grundsatzüberlegung für die auch wirtschaftlich sinnvolle Integration von *RPM* in der klinischen Praxis gilt, dass im Vorhinein gut überlegt werden muss, ob es sich um eine vulnerable Patientengruppe handelt. Bei kurzen Phasen mit starker Gefährdung könnte konsequentes Monitoring unter der Voraussetzung einer hohen Adhärenzrate sich auch wirtschaftlich neben dem medizinischen Nutzen in der Früherkennung der SCC lohnen. Im Gegensatz dazu ist es beim Langzeitmonitoring mit eher niedriger Adhärenz notwendig, zu überlegen, ob es die gleiche Dichte an Überwachung braucht und welche Parameter für verbesserte Langzeitergebnisse entscheidend sind.

Die Arbeitsbelastung von ärztlichem und pflegerischem Personal in den Fachabteilungen könnte verringert werden durch *RPM*, wenn die durch das *Wearable* generierten Daten automatisch analysiert würden. Somit könnte eine sofortige Quelle an umsetzbaren Informationen in nachfolgende klinische Handlungen generiert werden. Ebenfalls empfehlen würde sich die Anwendung einer Anwendungssoftware zur Symptomerfassung in Echtzeit, um diese exakter mit den vom *Wearable* ermittelten Parametern zu korrelieren. Es wäre auch davon auszugehen, dass Patienten einen konti-

nuierlichen Überwachungsansatz noch besser annehmen würden, wenn damit ein besseres Sicherheitsgefühl durch die *Wearable*überwachung erzeugt würde. Dies könnte auch über die Anwendung einer *App* erreicht werden, welche die registrierten Parameter dem Patienten selber auch direkt zugänglich macht. Adhärenzraten könnten durch in die Anwendungssoftware integrierte *Gamificationelemente* gesteigert werden, wobei spielerische Mittel genutzt werden, um ein definiertes Ziel zu erreichen (in diesem Falle hohe Adhärenzraten).

Für Folgestudien sollte ebenfalls die Gerätewahl noch einmal genau durch eine intensive Marktanalyse überprüft werden, um eine eventuelle Optimierung durch neueste technische Entwicklungen nicht zu übersehen.

5. Literatur und Quellenverzeichnis

1. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, u. a. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 30. April 2009;113(18):4179–87.
2. Schlenk RF, Döhner H. Genomic applications in the clinic: use in treatment paradigm of acute myeloid leukemia. *Hematology*. 6. Dezember 2013;2013(1):324–30.
3. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica*. 1. Oktober 2007;92(10):1389–98.
4. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, u. a. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 26. Januar 2017;129(4):424–47.
5. Arber DA. The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: What the practicing clinician needs to know. *Semin Hematol*. April 2019;56(2):90–5.
6. Luger SM. How can one optimize induction therapy in AML? *Best Pract Res Clin Haematol*. Dezember 2017;30(4):301–5.
7. Sperr WR, Herndlhofer S, Gleixner K, Girschikofsky M, Weltermann A, Machherndl-Spandl S, u. a. Intensive consolidation with G-CSF support: Tolerability, safety, reduced hospitalization, and efficacy in acute myeloid leukemia patients ≥ 60 years. *Am J Hematol*. Oktober 2017;92(10):E567–74.
8. Goldschmidt H. *Patienten-Handbuch Multiples Myelom 2019*. Heidelberg: UNI-MED; 2019.
9. Bataille R, Chappard D, Marcelli C, Dessauw P, Sany J, Baldet P, u. a. Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma: the importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol*. Dezember 1989;7(12):1909–14.
10. Kyle RA. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2004;14.
11. Antonio P, Kenneth A. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011;15.
12. Eslick R, Talaulikar D. Multiple Myeloma: from diagnosis to treatment. *Aust Fam Physician*. 10. Oktober 2013;(42(10)):684–8.
13. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, u. a. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. November 2014;15(12):e538–48.
14. Durie B, Salmon S. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;(3):13.
15. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, u. a. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 11. Juli 1996;335(2):91–7.
16. Steidl U, Fenk R, Bruns I, Neumann F, Kondakci M, Hoyer B, u. a. Successful transplantation of peripheral blood stem cells mobilized by chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. Januar 2005;35(1):33–6.
17. Damon LE, Damon LE. Mobilization of hematopoietic stem cells into the peripheral blood. *Expert Rev Hematol*. Dezember 2009;2(6):717–33.
18. Koch-Institut R. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. :274.
19. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis,

- prognostication, and management. *Am J Hematol.* Juni 2019;94(6):710–25.
20. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, u. a. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* Juli 2017;28:iv62–71.
 21. Dreyling M. Mantle Cell Lymphoma: Biology, Clinical Presentation, and Therapeutic Approaches. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* Mai 2014;(34):191–8.
 22. Dreyling M. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood.* 1. April 2005;105(7):2677–84.
 23. Christopeit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, Buchheidt D, Hentrich M, Karthaus M, u. a. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* Februar 2021;100(2):321–36.
 24. Japan Adult Leukemia Study Group, Kato H, Fujita H, Akiyama N, Kimura S ichi, Hiramoto N, u. a. Infectious complications in adults undergoing intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in 2001–2005 using the Japan Adult Leukemia Study Group AML201 protocols. *Support Care Cancer.* Dezember 2018;26(12):4187–98.
 25. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, u. a. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 15. Februar 2011;52(4):e56–93.
 26. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, u. a. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* November 2017;96(11):1775–92.
 27. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 15. Mai 2006;106(10):2258–66.
 28. Keng MK, Sekeres MA. Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancies. *Curr Hematol Malig Rep.* Dezember 2013;8(4):370–8.
 29. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, Beutel G, Buchheidt D, Hentrich M, u. a. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* Mai 2019;98(5):1051–69.
 30. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, u. a. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23. Februar 2016;315(8):801.
 31. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2013 [zitiert 15. Oktober 2021]. S. 379–93. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444534910000316>
 32. Cardona-Morrell M, Prgomet M, Lake R, Nicholson M, Harrison R, Long J, u. a. Vital signs monitoring and nurse–patient interaction: A qualitative observational

- study of hospital practice. *Int J Nurs Stud.* April 2016;56:9–16.
33. Ajami S, Teimouri F. Features and application of wearable biosensors in medical care. *J Res Med Sci.* 2015;20(12):1208.
 34. Andreu-Perez J, Leff DR, Ip HMD, Yang GZ. From Wearable Sensors to Smart Implants – Towards Pervasive and Personalised Healthcare. :14.
 35. Sim I. Mobile Devices and Health. *N Engl J Med.* 5. September 2019;381(10):956–68.
 36. Beauchamp UL, Pappot H, Holländer-Mieritz C. The Use of Wearables in Clinical Trials During Cancer Treatment: Systematic Review. *JMIR MHealth UHealth.* 11. November 2020;8(11):e22006.
 37. Steinhubl SR, Waalen J, Edwards AM, Ariniello LM, Mehta RR, Ebner GS, u. a. Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation: The mSToPS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 10. Juli 2018;320(2):146.
 38. Jacobsen M, Dembek TA, Kobbe G, Gaidzik PW, Heinemann L. Noninvasive Continuous Monitoring of Vital Signs With Wearables: Fit for Medical Use? *J Diabetes Sci Technol.* Januar 2021;15(1):34–43.
 39. Bent B, Goldstein BA, Kibbe WA, Dunn JP. Investigating sources of inaccuracy in wearable optical heart rate sensors. *Npj Digit Med.* Dezember 2020;3(1):18.
 40. Liu C, Correia R, Ballaji H, Korposh S, Hayes-Gill B, Morgan S. Optical Fibre-Based Pulse Oximetry Sensor with Contact Force Detection. *Sensors.* 26. Oktober 2018;18(11):3632.
 41. Greiwe J, Nyenhuis SM. Wearable Technology and How This Can Be Implemented into Clinical Practice. *Curr Allergy Asthma Rep.* August 2020;20(8):36.
 42. Chiauzzi E, Rodarte C, DasMahapatra P. Patient-centered activity monitoring in the self-management of chronic health conditions. *BMC Med.* Dezember 2015;13(1):77.
 43. Hospes G, Bossenbroek L, ten Hacken NHT, van Hengel P, de Greef MHG. Enhancement of daily physical activity increases physical fitness of outclinic COPD patients: Results of an exercise counseling program. *Patient Educ Couns.* Mai 2009;75(2):274–8.
 44. Goldsack J, Aguilo A, Coravos A, Economos C, Lyden K. The role of digital clinical measures in improving cancer care and research. *J Clin Oncol.* 20. Mai 2021;39(15_suppl):e13584–e13584.
 45. Beg MS, Gupta A, Stewart T, Rethorst CD. Promise of Wearable Physical Activity Monitors in Oncology Practice. *J Oncol Pract.* Februar 2017;13(2):82–9.
 46. Low CA. Harnessing consumer smartphone and wearable sensors for clinical cancer research. *Npj Digit Med.* Dezember 2020;3(1):140.
 47. Pavic M, Klaas V, Theile G, Kraft J, Tröster G, Guckenberger M. Feasibility and Usability Aspects of Continuous Remote Monitoring of Health Status in Palliative Cancer Patients Using Wearables. *Oncology.* 2020;98(Suppl. 6):386–95.
 48. Coravos A, Khozin S, Mandl KD. Developing and adopting safe and effective digital biomarkers to improve patient outcomes. *Npj Digit Med.* Dezember 2019;2(1):14.
 49. Simblett S, Greer B, Matcham F, Curtis H, Polhemus A, Ferrão J, u. a. Barriers to and Facilitators of Engagement With Remote Measurement Technology for Managing Health: Systematic Review and Content Analysis of Findings. *J Med Internet Res.* 12. Juli 2018;20(7):e10480.
 50. Inside Wearables Part 1: How behavior change unlocks long-term engagement | by Endeavour Partners | Medium [Internet]. [zitiert 21. Oktober 2021]. Verfügbar unter: <https://medium.com/@endeavourprtnrs/inside-wearable-how-the-science-of-human-behavior-change-offers-the-secret-to-long-term-engagement-a15b3c7d4cf3>

51. • US adult wearable penetration 2016-2022 | Statista [Internet]. [zitiert 20. Oktober 2021]. Verfügbar unter: <https://www.statista.com/statistics/793800/us-adult-wearable-penetration/>
52. Studie: Digitalisierung des Gesundheitsmarktes | Deloitte Deutschland [Internet]. [zitiert 21. Oktober 2021]. Verfügbar unter: <https://www2.deloitte.com/de/de/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/digitalisierung-des-gesundheitsmarktes.html>
53. Jacobsen M, Rottmann P, Dembek TA, Gerke AL, Gholamipoor R, Blum C, u. a. Feasibility of Wearable-Based Remote Monitoring in Patients During Intensive Treatment for Aggressive Hematologic Malignancies. *JCO Clin Cancer Inform.* Mai 2022;6(6):e2100126.
54. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2009;79.
55. Plecko T. Leukopenie. *Psychyrembel Online* [Internet]. Januar 2020; Verfügbar unter: <https://www.psychyrembel.de/Leukopenie/K0CSV>
56. Tonino RPB, Larimer K, Eissen O, Schipperus MR. Remote Patient Monitoring in Adults Receiving Transfusion or Infusion for Hematological Disorders Using the VitalPatch and accelerateIQ Monitoring System: Quantitative Feasibility Study. *JMIR Hum Factors.* 2. Dezember 2019;6(4):e15103.
57. Mouri T, Naito T, Morikawa A, Tatematsu N, Miura S, Okayama T, u. a. Promotion of Behavioral Change and the Impact on Quality of Life in Elderly Patients with Advanced Cancer: A Physical Activity Intervention of the Multimodal Nutrition and Exercise Treatment for Advanced Cancer Program. *Asia-Pac J Oncol Nurs.* Oktober 2018;5(4):383–90.
58. Dreher N, Haderl EK, Hartman SJ, Wong EC, Acerbi I, Rugo HS, u. a. Fitbit Usage in Patients With Breast Cancer Undergoing Chemotherapy. *Clin Breast Cancer.* Dezember 2019;19(6):443-449.e1.
59. Edbrooke L, Granger CL, Clark RA, Denehy L. Physical Activity Levels Are Low in Inoperable Lung Cancer: Exploratory Analyses from a Randomised Controlled Trial. *J Clin Med.* 23. August 2019;8(9):1288.
60. Xu S, Jayaraman A, Rogers JA. Skin sensors are the future of health care. *Nature.* Juli 2019;571(7765):319–21.
61. Low CA, Dey AK, Ferreira D, Kamarck T, Sun W, Bae S, u. a. Estimation of Symptom Severity During Chemotherapy From Passively Sensed Data: Exploratory Study. *J Med Internet Res.* 19. Dezember 2017;19(12):e420.
62. Penedo FJ, Oswald LB, Kronenfeld JP, Garcia SF, Cella D, Yanez B. The increasing value of eHealth in the delivery of patient-centred cancer care. *Lancet Oncol.* Mai 2020;21(5):e240–51.
63. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, u. a. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA.* 11. Juli 2017;318(2):197–8.
64. Koenig C, Ammann RA, Kuehni CE, Roessler J, Brack E. Continuous recording of vital signs with a wearable device in pediatric patients undergoing chemotherapy for cancer—an operational feasibility study. *Support Care Cancer.* September 2021;29(9):5283–92.
65. Haemmerli M, Ammann RA, Roessler J, Koenig C, Brack E. Vital signs in pediatric oncology patients assessed by continuous recording with a wearable device, NCT04134429. *Sci Data.* 17. März 2022;9(1):89.

6. Anhang

CRF Version 1.0
Page 1 of 1

CoMMoD-CAST (H2017A)
Universitätsklinikum Düsseldorf



Baseline Visit Inpatient Outpatient [dd.mm.yy]

| | | |
|--|---|---|
| Pat-ID | _____ | |
| Sex | <input type="radio"/> m <input type="radio"/> f | Age _____ [y] Height/Weight _____ [cm/kg] |
| ICF Date | _____ [dd.mm.yy] | DSA Date _____ [dd.mm.yy] |
| Indication for chemotherapy | _____ | |
| Chemotherapy protocol | _____ (e.g. ICE, DA, HAM, FluBu, BuCy) | |
| Patient chart marked for study participation | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |

| | | |
|---|---------------------------|--------------------------|
| Inclusion criteria | | |
| Age \geq 18 years | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| Hematologic malignancy requiring intensive treatment (e.g chemotherapy) | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| Indication for intensive chemotherapy which induce hematotoxicity for \geq 7 da | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| Willingness to continuously wear the device | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| Informed consent/ Data safety agreement | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| Exclusion criteria | | |
| Relevant cognitive impairment | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| Active implants (e.g. pacemaker) | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| Tattoo on upper arm | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| Skin disease or defects on upper arm | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| Allergic to product or its components (e.g. synthetic fabrics) | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| Conditions which preclude wearing a device on upper arm (e.g. Shunt) | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| History of non-functional Hemoglobin | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| Mental incapacity or language barrier which preclude adequate understanding | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |

| | | | | | |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Past medical history | | | | | |
| Arterial hypertension | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | Chronic heart failure (TTE) | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| Diabetes mellitus (IDDM) | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | History of Vasculitis | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| Macroangiopathy (e.g. KHK) | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | Known Arrhythmias | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| 12-lead ECG | <input type="radio"/> SR | | <input type="radio"/> A-Fib | <input type="radio"/> Other | |
| Concomitant medication | | | | | |
| TAH (e.g. ASS, Clopidogrel) | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | ACE-Inhibitor/ ARB | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| OAC (e.g. MCM, Apixaban) | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | Other antihypertensives | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| β -Blocker | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | Other antiarrhythmics | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| Ca-Antagonists | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | Glycosides | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |

| | | |
|-----------------------------------|---------------------------|---|
| Medical device | | |
| Measurement of arm circumference | _____ cm | Armband size: _____ |
| Does it fit? | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no, adjusted size: _____ |
| Two devices used for this Subject | | |
| Old data deleted on devices | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| Device-No.1 | - | - |
| Device-No.2 | - | - |
| Device attached to patient | Device-No. | <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 |
| Start of recording | : | _____ [hh:mm] |

Date: [dd:mm:yy]

Signature:

190208_CRF_H2017A.xlsx

Visit and Safety Assessment

Pat-ID _____ Date _____ [dd.mm.yy]

| | |
|---|---|
| <input type="radio"/> Visit 2 (Day 3 + max.20h) | <input type="radio"/> Visit 7 (Day ____) |
| <input type="radio"/> Visit 3 (Day ____) | <input type="radio"/> Visit 8 (Day ____) |
| <input type="radio"/> Visit 4 (Day ____) | <input type="radio"/> Visit 9 (Day ____) |
| <input type="radio"/> Visit 5 (Day ____) | <input type="radio"/> Visit 10 (Day ____) |
| <input type="radio"/> Visit 6 (Day ____) | <input type="radio"/> Last visit (Day ____) |

| | | | |
|---|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Old device-No. | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | [specified at Baseline visit] |
| Timepoint removing old device | : | | [hh:mm] |
| Was the old device continuously worn? | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | |
| In case of 'no', please specify: | | | |
| <input type="radio"/> technical problem <input type="radio"/> emotional stress <input type="radio"/> medical problem <input type="radio"/> discomfort <input type="radio"/> forgotten to reattach | | | |
| In case of other reasons, please specify: _____ | | | |
| Device replaced, due to technical problems | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | |
| In case of 'yes', please record device no.: | - | - | - |
| New device-No. | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | [specified at Baseline visit] |
| Restart of recording with New device | : | | [hh:mm] |

| | | | |
|--|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Safety Assessment of site where the device was worn | | NS =not significant S =significant | |
| Measurement of arm circumference | _____ cm | | |
| Swelling | <input type="radio"/> normal | <input type="radio"/> abnormal, NS | <input type="radio"/> abnormal, S |
| Hematoma or bleeding | <input type="radio"/> normal | <input type="radio"/> abnormal, NS | <input type="radio"/> abnormal, S |
| Petechiae | <input type="radio"/> normal | <input type="radio"/> abnormal, NS | <input type="radio"/> abnormal, S |
| Peripheral Pulse | <input type="radio"/> normal | <input type="radio"/> abnormal, NS | <input type="radio"/> abnormal, S |
| Device inspection | <input type="radio"/> normal | <input type="radio"/> abnormal, NS | <input type="radio"/> abnormal, S |
| In case of 'abnormal, S', complete 'Visit addendum' | | | |

| | | | |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|---|
| Adverse device effects: | | | |
| Did S/ADE's occur? | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | In case of 'yes', complete 'Visit addendum' |

| | | |
|---|---------------------------|--------------------------|
| Prematurely discontinued | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no |
| In case of 'yes', please specify: | | |
| <input type="radio"/> discomfort <input type="radio"/> emotional stress <input type="radio"/> technical problems <input type="radio"/> medical problems | | |
| In case of other reasons, please specify: _____ | | |

| | | | |
|---|---------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Checked source data for SCC in the period since last visit | | | |
| Checked source data for SCC | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | In case of 'no', please specify: |
| Patient used emergency hotline | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | |
| Did a SCC (CTC ≥ grade III) occur? | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | (since last visit) |
| SCC-Event form completed | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | No. [Pat-ID + Event No. (e.g. 01)] |
| | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | No. [Pat-ID + Event No. (e.g. 01)] |
| | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | No. [Pat-ID + Event No. (e.g. 01)] |

Date: _____ [dd:mm:yy]

Signature: _____

190208_CRF_H2017A.xlsx

| Device and symptom questionnaire (since last visit) | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|----------|---|---|---|---|--------|
| 1. Stress wearing device/ Hat das Tragen des Gerätes Sie belastet? | | | | | | | | | | |
| o yes o no In case of 'yes', please rate severeness: | | | | | | | | | | |
| mild | | | | | moderate | | | | | severe |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 2. Sense of safety with the device/ Hatten Sie bedingt durch das Tragen des Gerätes ein Sicherheitsempfinden? | | | | | | | | | | |
| o yes o no In case of 'yes', please rate severeness: | | | | | | | | | | |
| mild | | | | | moderate | | | | | severe |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 3. Experienced shivering/ Hatten Sie Schüttelfrost? | | | | | | | | | | |
| o yes o no In case of 'yes', please rate severeness: | | | | | | | | | | |
| mild | | | | | moderate | | | | | severe |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 4. Experienced dyspnea/ Hatten Sie Luftnot? | | | | | | | | | | |
| o yes o no In case of 'yes', please rate severeness: | | | | | | | | | | |
| mild | | | | | moderate | | | | | severe |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 5. Experienced pain/ Hatten Sie Schmerzen? | | | | | | | | | | |
| o yes o no In case of 'yes', please rate severeness: | | | | | | | | | | |
| mild | | | | | moderate | | | | | severe |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 6. Experienced nausea/ vomiting/ diarrhea/ Hatten Sie Übelkeit/ Erbrechen/ Durchfall? | | | | | | | | | | |
| o yes o no In case of 'yes', please rate severeness: | | | | | | | | | | |
| mild | | | | | moderate | | | | | severe |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

| Visit addendum (only fill in case of S/ADE) | | | |
|--|---------------------------------|---|-----------------------------|
| Explanation of the Safety assessment abnormality, S/ADE Event: _____ | | | |
| _____ | | | |
| _____ | | | |
| _____ | | | |
| Withdrawal of the patient | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | Reason: _____ |
| Termination of the trial to be considered | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | Reason: _____ |
| KKS informed via fax | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | |
| EC informed via fax | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | |
| Agreed Follow-up procedure: _____ | | | |
| _____ | | | |
| _____ | | | |
| ADE, SADE Follow-up | <input type="radio"/> recovered | <input type="radio"/> recovered with sequelae | <input type="radio"/> fatal |

Date:

[dd:mm:yy]

Signature:

190208_CRF_H2017A.xlsx

SCC-Event form

Pat-ID

SCC-Event No.

Timepoint of an Event meeting with clinical findings, lab results, diagnostic procedures or change in therapy regimen (Trigger) the definition of CTC III or higher

approx. _____ [hh:mm] _____ [dd.mm.yy]

1. Trigger for clinical action

approx. _____ [hh:mm] _____ [dd.mm.yy]

| Clinical findings | Yes | No | Trigger | | Yes | No | Trigger |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Dyspnea | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Nausea | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Chest pain | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Vomiting | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Palpitations | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Cough | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Loss of consciousness | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Pain | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Shivering / Fever | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Vertigo | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Reduced general condition | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Neurologic deficits | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Other | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | In case of 'other', please specify on reverse side | | | |
| | | | | Yes | No | NP* | Trigger |
| Subfebrile temperatures documented (38,0-38,5°C) | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Febrile temperatures documented (≥38,5°C or 3h >38,0°C) | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Hypertension documented (Systolic BP >160mmHg) | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Hypotension documented (Systolic BP <100 mmHg) | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Tachycardia documented (>100 bpm) | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| bradycardia documented (<60bpm) | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Hypoxemia documented (<95 % SpO2 in room air) | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Relevant laboratory results | | | | Yes | No | NP* | Trigger |
| Neutropenia <1,5/μl _____ /μl | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| CRP increase >10 mg/dl or Δ >3 mg/dl | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| PCT increase >5 ng/ml or Δ >1 ng/ml | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| IL-6 increase >50 pg/ml | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Creatinin increase >3x baseline or 3-6x ULN | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| GGT increase >5x ULN | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| ALT increase >5x ULN | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| AST increase >5x ULN | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

2. Clinical action

| | Yes | No | NP* | Trigger |
|--|--------------------------------|--|-------------------------------|-----------------------|
| Relevant finding in another diagnostic procedure? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Mark imaging procedure: | | | | |
| <input type="radio"/> X-ray | <input type="radio"/> CT-Scan | <input type="radio"/> MRI | <input type="radio"/> Sono | |
| <input type="radio"/> other, please specify: _____ | | | | |
| Mark anatomical region: | | | | |
| <input type="radio"/> Head | <input type="radio"/> Neck | <input type="radio"/> Chest | <input type="radio"/> Abdomen | |
| <input type="radio"/> Pelvis | <input type="radio"/> Vascular | <input type="radio"/> other, please specify: _____ | | |
| Mark diagnostic procedure: | | | | |
| <input type="radio"/> LP | <input type="radio"/> ECG | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> other, please specify: _____ | | | | |

Date: _____ [dd:mm:yy]

Signature: _____

*NP=Not performed, NR=Not relevant
190208_CRF_H2017A.xlsx

| Therapy regimen | Yes | No | Trigger |
|--|--|---------------------------------------|-----------------------|
| Changes or start of new medication | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| In case of 'yes', please continue | | | |
| Started per os medication | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Started intravenous medication | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Started inhalative medication | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Group of medication changed/ started (multiple selections possible) | | | |
| <input type="radio"/> Antibiotics | <input type="radio"/> Antihypertensive | <input type="radio"/> Antiarrhythmics | |
| <input type="radio"/> Antiviral | <input type="radio"/> Diuretics | <input type="radio"/> Antiemetic | |
| <input type="radio"/> Antifungal | <input type="radio"/> Pain medication | <input type="radio"/> Volumetherapy | |
| <input type="radio"/> other, please specify: | | | |

3. Course of SCC

| Peak clinical findings | | | |
|---|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| highest temperatures in the course | <input type="radio"/> NR | _____ [°C] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| lowest temperatures in the course | <input type="radio"/> NR | _____ [°C] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| highest bloodpressure documented | <input type="radio"/> NR | _____ [mmHg] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| lowest bloodpressure documented | <input type="radio"/> NR | _____ [mmHg] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| highest pulse documented | <input type="radio"/> NR | _____ [/Min] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| lowest pulse documented | <input type="radio"/> NR | _____ [/Min] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| lowest oxygen saturation documented | <input type="radio"/> NR | _____ [% SpO2] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| Peak laboratory results | | | |
| WBC | <input type="radio"/> NR | _____ [x 1000/ μ l] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| Platelets (lowest) | <input type="radio"/> NR | _____ [x 1000/ μ l] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| CRP increase >10 mg/dl or Δ >3 mg | <input type="radio"/> NR | _____ [mg/dl] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| PCT increase >5 ng/ml or Δ >1 ng/r | <input type="radio"/> NR | _____ [ng/ml] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| IL-6 increase >50 pg/ml | <input type="radio"/> NR | _____ [pg/ml] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| Creatinin | <input type="radio"/> NR | _____ [mg/dl] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| GGT | <input type="radio"/> NR | _____ [U/l] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| ALT | <input type="radio"/> NR | _____ [U/l] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| AST | <input type="radio"/> NR | _____ [U/l] | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| Relevant pathogene in urine cultures | <input type="radio"/> NR | | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| Relevant pathogene in blood cultures | <input type="radio"/> NR | | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |
| Relevant pathogene in smear tests | <input type="radio"/> NR | | _____ [dd/mm] _____ [hh:mm] |

| Diagnosis | | | |
|------------------------|---------------------------------|--|--------------------------------|
| Was the SCC diagnosed? | <input type="radio"/> yes | <input type="radio"/> no | |
| What was the diagnose? | <input type="radio"/> Infection | <input type="radio"/> Cardiovascular event | <input type="radio"/> death |
| | <input type="radio"/> Pneumonia | <input type="radio"/> MI | <input type="radio"/> Bleeding |
| | <input type="radio"/> UTI | <input type="radio"/> Stroke | <input type="radio"/> Seizure |
| | <input type="radio"/> GvHD | <input type="radio"/> Arrhythmia | <input type="radio"/> Other |
| Intensity of SCC-Event | | | |
| CTC-grade: | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 | <input type="radio"/> 5 |

Date: [dd:mm:yy]

Signature:

*NP=Not performed, NR=Not relevant
190208_CRF_H2017A.xlsx

Kurzinformationen zum Einsatz eines Medizinprodukts in der CoMMoD-CAST Studie

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,



wir freuen uns, dass Sie sich bereit erklärt haben an der CoMMoD-CAST Studie teilzunehmen. Das Gerät welches Sie am Oberarm tragen zeichnet z.B. Ihre Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Hautdurchblutung, körperliche Aktivität, Hauttemperatur auf.

Wichtige Dinge die im Umgang mit diesem Medizinprodukt zu beachten sind:

- Das Gerät besitzt es ein Schweiß- und wasserabweisendes Design, ist aber nicht wasserfest, deshalb bitten wir Sie es vor dem Duschen / Baden abzulegen.
- Legen Sie das Gerät ab bevor Sie eine diagnostische Maßnahme (wie z.B. CT / MRT) erhalten (im Zweifel kontaktieren Sie den Prüfarzt)
- Legen Sie das Gerät ab, wenn Sie etwas Auffälliges an dem Gerät beobachten oder Sie Schmerzen haben sollten (kontaktieren sie den Prüfarzt)
- Das Gerät sollte nicht mehr als 12 Stunden an derselben Hautstelle am Oberarm getragen werden. Es sollte in dieser Zeit bitte regelmäßig leicht versetzt werden.
- Bitte keine Lotionen/ Cremes an der Stelle am Oberarm auftragen an der das Gerät sitzt.

Aufladen des Gerätes:

1. Schließen Sie die Ladestation an einer gewöhnlichen Steckdose an
2. Um den Ladevorgang zu Beginnen platzieren Sie das Gerät mit der weißen Oberfläche nach unten auf der Ladestation, wie auf der Abbildung gezeigt (LED auf dem Gerät leuchtet grün auf).
3. Nach ca. 90 Minuten (grünes Licht erloschen) entnehmen Sie das Gerät der Ladestation, es ist dann aufgeladen.
4. Nach ca. 30 Sekunden ist das Gerät hochgefahren (Kurze Vibration und dann ein durchgehendes Blinken der blauen LED)
5. Nun können Sie das Gerät am Oberarm wiederanlegen, bitte nicht an der genau gleichen Position.

Dokumentationshilfe für die Ladevorgänge

| | | | | | |
|---------|--|--|--|--|--|
| Datum | | | | | |
| Uhrzeit | | | | | |

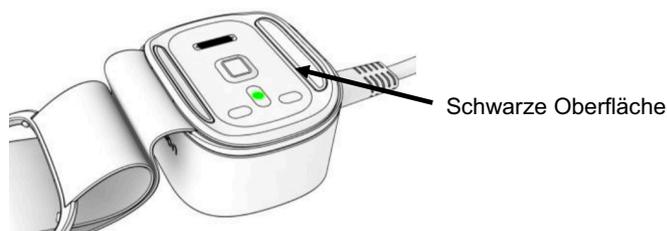


Abbildung 1 Platzierung des Gerätes in der Ladeschale für den Ladevorgang

Prüfarzt: Pauline Auffermann, Telefon:01726192654, E-Mail: Pauline.Auffermann@med.uni-duesseldorf.de

Dr. Malte Jacobsen, Telefon:01735606980, E-Mail: malte.jacobsen@uni-wh.de

7. Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Positioniertes Gerät am Oberarm | 15 |
| Abbildung 2: Schematischer Studienablauf für die ambulanten Patienten | 16 |
| Abbildung 3: Baselinevisitsset | 18 |
| Abbildung 4: Gerät auf Ladeschale | 21 |
| Abbildung 5: Graphische Darstellung der täglichen und nächtlichen Adhärenz | 30 |
| Abbildung 6: Tägliche Durchschnittliche Aufzeichnungszeit durch das Wearable von den ambulanten Patienten | 31 |
| Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der SCC | 34 |
| Abbildung 8: Zeitpunkt des Auftretens von SCC im Studienverlauf | 35 |
| Abbildung 9: Beispiel einer Geräteaufzeichnung | 36 |
| Abbildung 10: Belastung durch Tragen des Gerätes während der Studienvisite V2-V8 | 37 |
| Abbildung 11: Leukopene Phase | 38 |
| Abbildung 12: Symptomlast der ambulanten Kohorte | 39 |
| Abbildung 13: Hb und Leukozytenzahl als Mittelwerte im Studienverlauf | 41 |
| Abbildung 14: Herzfrequenz und Aktivität im Studienverlauf | 41 |
| Abbildung 15: Darstellung der Aufzeichnungslücken durch das Aufladen des Gerätes | 46 |

8. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Messeigenschaften des Wearables | 16 |
| Tabelle 2: Größenangaben zum Armband nach dem Hersteller Biovotion AG | 18 |
| Tabelle 3: Übersicht zu den beschriebenen Studienabläufen | 24 |
| Tabelle 4: Patientenscreening | 25 |
| Tabelle 5: Patientencharakteristika | 26 |
| Tabelle 6: Komorbiditäten der Patienten | 27 |
| Tabelle 7: Begleitmedikation der Patienten | 27 |
| Tabelle 8: Durchgeführte Therapieregime | 28 |
| Tabelle 9: Studienverlauf | 30 |
| Tabelle 10: Datenqualität der verschiedenen Parameter gemäß des jeweiligen vom Hersteller angegebenen Qualitätsindex | 32 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 11: Tabellarische Darstellung der SCC in Zusammenschau mit ausgewählten Blutwerten und Vitalparameter zum Zeitpunkt des Auftretens | 33 |
| Tabelle 12: Weitere Details Studienverlauf | 33 |
| Tabelle 13: Gründe für diskontinuierliches Tragen | 37 |

Danksagung

Ich möchte mich in aller Form bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Guido Kobbe für die gute Betreuung und Unterstützung während der Promotionszeit bedanken.

Ein großes Dankeschön gilt Dr. med. Malte Jacobsen für die gute Betreuung, ständige Hilfe und Unterstützung im Rahmen der Studiendurchführung und Promotion.

Ich danke Dr. med. Pauline Rottmann und Elsa Hein für die stetige Hilfe und Unterstützung bei der Studiendurchführung.

Vielen Dank an meine Freunde und meine Familie für die ständige Motivation und Unterstützung während der Promotion und gesamten Studienzeit!

Vielen lieben Dank an alle anderen, die mich während der Promotionszeit von jeder Seite tatkräftig unterstützt haben und zu einer erfolgreichen Studiendurchführung der CoMMoD-CAST beigetragen haben.