

Sport und rehabilitative Therapieansätze bisher erfolgreicher als Pharmakotherapie

Das Fatigue-Syndrom bei Krebspatienten

Das Fatigue-Syndrom bei Krebspatienten ist ein ausserordentliches persistierendes subjektives Gefühl der körperlichen, emotionalen und/oder kognitiven Müdigkeit beziehungsweise Erschöpfung in Zusammenhang mit Krebs oder Krebstherapie, die unverhältnismässig zu den vergangenen Aktivitäten ist und das Allgemeinbefinden im Alltag beeinträchtigt (1).



Le syndrome de fatigue chez les patients atteints de cancer est un sentiment extraordinaire, persistant subjectif de fatigue physique, émotionnelle et/ou cognitive ou d'épuisement lié au cancer en contexte avec le traitement du cancer qui diminue de façon disproportionnée par rapport aux activités passées et qui entrave l'état général dans la vie quotidienne (1).

Eine erste Beschreibung stammt aus den USA, wo dieses Thema schon früher ein Schwerpunkt war (2). In der Medizin wurde das Fatigue-Syndrom erst in den letzten 20 Jahren zu einem anerkannten «Patientenproblem». Vor den 1990er Jahren wurden nur wenige wissenschaftliche Arbeiten pro Jahr publiziert. Heute ist das wissenschaftliche Interesse mit hunderten von Publikationen jährlich deutlich verstärkt (3). In der Onkologie wurde man sich erst dieses Problems bewusst, als einerseits die Tumorthérapien erfolgreicher wurden und sich somit die Krebserkrankung teilweise zu einer chronischen Erkrankung entwickelte und andererseits die chemotherapiebedingten Nebenwirkungen soweit gemildert werden konnten, dass das Fatiguesyndrom demaskiert wurde und sich als eigenständiges Beschwerdebild zeigte.

Fatigue ist ein Begriff aus dem französisch-englischen Sprachraum und bedeutet Müdigkeit beziehungsweise Erschöpfung. Fatigue ist eine krankhafte Ermüdung, die den Patienten extrem belastet und durch normale Erholungsmechanismen (Schlaf) nicht behoben werden kann. Fatigue lässt sich nicht auf eine einzige Ursache zurückführen, sondern ist ein Symptomkomplex, welcher schwierig zu messen und auch schwierig zu behandeln ist.

Das Fatigue-Syndrom ist nicht als eine eigenständige Krankheitsentität im Sinne der ICD-Klassifikation definiert, sondern wird als Symptomkomplex betrachtet: ICD-10 G93.3: chronisches Müdigkeitssyndrom (chronic fatigue syndrom) (4). Dieser Symptomkomplex ist nicht spezifisch für eine Krebserkrankung, sondern kommt auch in Zusammenhang mit anderen körperlichen Erkrankungen vor wie Rheumatoide-Arthritis, Herz-Kreislaufkrankung, Multiple Sklerose oder schwere Infekte (5).

Wird das tumorassoziierte Fatiguesyndrom während oder unmittelbar nach einer Chemotherapie beobachtet, spricht man auch von «Chemotherapy-related cognitive impairment» oder einem «Chemobrain» (6). Das krebsbedingte Fatiguesyndrom (Cancer-related-Fatigue) kann zu jedem Zeitpunkt der Tumorerkrankung auftreten und die höchst-



Dr. med. Meinrad Mannhart
Cham

ten Prävalenzzahlen für die tumorassoziierte Fatigue werden mit 50 bis 100% für die direkten Nebenwirkungen der medizinischen Therapien wie Operationen, Chemotherapien und Bestrahlungen sowie endokrine Therapie angegeben (7, 8).

In den Lebensqualitätsuntersuchungen hat die Fatigue an Bedeutung gewonnen und wird von den Patienten als wichtigste Nebenwirkung wahrgenommen (9).

Symptome

Fatigue ist ein multidimensionales Geschehen (10), welches in 3 Defizitbereiche unterteilt werden kann:

- ▶ körperliches Leistungsdefizit mit Schwäche, Kraftlosigkeit, starkes Schlafbedürfnis, unübliches vermehrtes Müdigkeitsgefühl und Ruhebedürfnis
- ▶ kognitive Müdigkeitsempfindung wie Denkstörungen, müder Kopf, Schlafprobleme, Konzentrationsschwäche
- ▶ emotionale Müdigkeitsempfindungen wie Motivationsverlust, Energielosigkeit, Traurigkeit, Angst und vermindertes Selbstwertgefühl und Antriebslosigkeit

Diese Beschwerden können im Rahmen der Tumorerkrankung selbst, vor allem akut durch die entsprechenden Tumorthérapien, und auch als Spätfolge auftreten. Die durch eine Behandlung akut aufgetretene Fatigue bessert sich in den meisten Fällen innert weniger Monate wieder oder kann wieder ganz verschwinden. Allerdings ist diese Form auch ein Risikofaktor für eine später chronische Fatigue als Langzeitfolge (11–13). Über 50% der kurativ behandelten Patienten leiden 1.5 Jahre später noch an Fatigue, bei Patientin mit kurativ therapiertem Morbus Hodgkin sind es immerhin noch 30% nach 5 Jahren.

Ursachen und pathophysiologische Erklärungsansätze

Als Ursache kann sowohl die Tumorerkrankung selber schon vor Therapiebeginn relativ schnell zu einer krebsbedingten Fatigue führen. Aber auch Tumorthérapien wie operative Eingriffe, Chemo-

Immun- und/oder Radiotherapien sowie endokrine Therapien können eine Fatigue verursachen. Am schwersten betroffen sind Patienten nach Knochenmarkstransplantation. Direkte Folgen wie die Abnahme der Muskelmasse durch krankheitsbedingte und therapiebedingte Immobilität, diverse Medikamente und Gewichtsverlust führen ebenfalls zu einem Fatigue-Syndrom.

Als pathophysiologische Erklärungen werden neuromuskuläre Faktoren im Sinne einer Verminderung der maximalen Kraft des Muskels (14), Zytokin-Dysregulation, eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse infolge Änderung von Lebensrhythmus oder Schlafgewohnheiten sowie Dysregulation des Serotoninstoffwechsels und Gen-Polymorphismus diskutiert (15). Davon abzugrenzen sind andere eindeutig pathophysiologische Krankheitsbilder, welche zu einem Müdigkeitssyndrom führen können, wie Anämie, Schilddrüsenfunktionsstörung und Depression. Voraussetzung für die Diagnose der Fatigue als Spätfolge ist der Ausschluss des Auftretens einer anderen Ursache beziehungsweise eines Tumorrezidives.

Diagnostik

Die tumorassoziierte Fatigue stellt eine Ausschlussdiagnose dar. Deswegen dient die Diagnostik primär zum Ausschluss von anderen behandelbaren somatischen Ursachen einer Müdigkeit und umfasst hämatologische, klinische, endokrinologische sowie infektiologische Parameter. Wichtig ist auch eine psychoonkologisch-psychiatrische Beurteilung, um eine Depression zu erkennen bzw. auszuschliessen. Ebenfalls muss vorher eine Progredienz des Tumorleidens ausgeschlossen werden.

Obwohl viele Patienten sehr unter ihren Symptomen beziehungsweise den Einschränkungen leiden, sprechen sie ihre Beschwerden bei der Konsultation beim Arzt und gegenüber dem Pflegepersonal oft nicht an. So wird die Fatigue zu wenig erkannt beziehungsweise thematisiert und bleibt oft unbehandelt. Es muss gezielt nach den Symptomen gefragt werden. NCCN empfiehlt seit 2014, bei allen Patienten die Beschwerdeintensität mithilfe einer linearen Analogskala zu erfassen (1). Falls sich Hinweise ergeben, dass eine Risikosituation vorliegt, stehen diverse deutschsprachige bzw. übersetzbare Fragebögen zur Erfassung einer Fatigue zur Verfügung, welche in den letzten Jahren entwickelt und publiziert wurden:

- BFI (Brief Fatigue Inventory) (16, 17)
- CSF-D (Cancer Fatigue Scale) (18, 19)
- EORTC QLQ-FA13 (Quality of Life Questionnaire) (20, 21)
- FACT-f (22)
- FAQ (Fatigue Assessment Questionnaire) (23)
- MFI-20 (Multidimensional Fatigue Interventory) (24, 25)

Dabei handelt sich um 1- bis 5-dimensionale Fragebögen mit 9 bis 23 Fragen, von 4- bis 10-stufigen Skalen mit einer notwendigen Bearbeitungszeit von 5–20 Minuten.

Behandlung und Management

Weil der Fatigue viele Ursachen zugrunde liegen und objektive Messparameter fehlen, sind das Management und die Behandlung oft unklar. Therapeutische Ansätze sind einerseits die aktive Karzinomtherapie bzw. die symptomatische Behandlung. Andererseits werden zunehmend und erfolgreich verschiedene Therapieansätze mit dem Schwerpunkt im sportlichen, psychosozialen, physiotherapeutischen und rehabilitativen Bereich eingesetzt. Pharmakotherapien haben bislang nur eine untergeordnete Bedeutung.

Im psychosozialen Bereich ist die Information und Beratung des Patienten wichtig, um der Hoffnungslosigkeit beziehungsweise den unerreichbaren Erwartungen des Patienten oder seiner Angehörigen zu begegnen. Wichtig ist eine kognitive behaviorale Therapie im Sinne eines Durchbrechens des Teufelskreises der Fatigue. Die Therapieansätze umfassen energiesparende Massnahmen wie Prioritäten setzen, Aktivitäten langsamer ausführen, Aufgaben delegieren und einen Tagesablauf planen. Ebenfalls hilfreich sind energieerhaltende Massnahmen wie Gleichgewicht zwischen Aktivitäten und Ruhe suchen, eigenen Schlafrhythmus entwickeln und sich gesund ernähren. Unterstützend sind auch energiefördernde Massnahmen mittels Sporttherapie (26). Diesbezüglich wurden in den letzten 5 Jahren gegen 400 wissenschaftliche Artikel publiziert. Sport ist auch die bisher bestdokumentierte therapeutische Massnahme gegen Fatigue. Es versteht sich von selbst, dass der Patient dazu einen minimalen Performance-Status benötigt. Diese Verhaltensmassnahmen werden in den nächsten Jahren in der ambulanten Onkorehabilitation Fuss fassen und an Bedeutung gewinnen.

An medikamentösen Therapien kann ausnahmsweise Methylphenidat (27) zur Fatigue-Behandlung bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen oder können Steroide eingesetzt werden. Die Resultate sind aber nicht eindeutig, sodass deren Stellenwert aktuell gering ist.

Dr. med. Meinrad Mannhart

OHZ Onko-Hämatologisches Zentrum Zug
 AndreasKlinik Cham Zug
 Rigistrasse 1, 6330 Cham
 meinrad.mannhart@hirslanden.ch

☒ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Das krebserkrankte Fatiguesyndrom (Cancer-related Fatigue) kann zu jedem Zeitpunkt der Tumorerkrankung auftreten und betrifft 50–100% der Patienten
- ◆ Die tumorassoziierte Fatigue stellt eine Ausschlussdiagnose dar. Deswegen dient die Diagnostik primär zum Ausschluss von anderen behandelbaren somatischen Ursachen
- ◆ Sport ist die bisher bestdokumentierte therapeutische Massnahme gegen Fatigue

Messages à retenir

- ◆ Le syndrome de fatigue dû au cancer (Cancer-related Fatigue) peut se produire à tout stade de la maladie tumorale et affecte 50 à 100% des patients
- ◆ La fatigue associée à une tumeur est un diagnostic d'exclusion. Par conséquent, le diagnostic sert avant tout d'exclure d'autres causes somatiques qui peuvent être traitées
- ◆ Le sport, jusqu'ici, est la mesure thérapeutique la mieux documentée contre la fatigue

Literatur:

1. National Comprehensive Cancer Network. (19. 12 2016). Cancer-Related Fatigue. Abgerufen am 18.03.2017 von NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): www.nccn.org
2. Cella, D. (1998). Quality of life. In J. Holland, *Psycho-Oncology* (S. 1135-1146). New York: Oxford University Press.
3. PubMed. (17. 03 2017). Von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=fatigue> abgerufen
4. International Classification of Diseases. (2017). <http://www.icd-code.de/icd>. Abgerufen am 17. 03 2017 von <http://www.icd-code.de/icd/code/G93.3.html>
5. Henningsen, P., & Martin, A. (Jan. 2013). Das chronische Erschöpfungssyndrom. *Dtsch Med Wochenschr*, 138(1-2), S. 33-38.
6. Wefel, J. (1. Aug 2004). 'Chemobrain' in Breast Carcinoma? *Cancer*, 103(3), S. 466-75.
7. Irvine, D. (17. Oct 1994). The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer Nurs.*, 5, S. 367-78.
8. Servaes, P. (2002). Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer*, 38, S. 27-43.
9. Stone, P. (1. Aug 2000). Cancer-related fatigue: Inevitable, unimportant and unrelatable? Results of a multi-centre patient survey. *Ann Oncol*, 11(8), S. 971-975.
10. Glaus, A. (1999). Müdigkeit/Fatigue bei Krebskranken und bei Gesunden. Eine qualitative Analyse. *Pflege*, 12(1-2), S. 11-19;75-81.
11. Berglund, G. (1991). Late effects of adjuvant chemotherapy and postoperative radiotherapy on quality of life among breast cancer patients. *Eur J Cancer*, 27, S. 1075-81.
12. Bower, J. (2000). Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates and impact of quality of life. *J Clin Oncol*, 18, S. 743-53.
13. Rueffer, J. (2003). Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer*, 39, S. 2179-86.
14. Ryan, J. (2007). Mechanisms of Cancer-Related Fatigue. *The Oncologist*, 12(suppl 1), S. 22-34.
15. Miller, A. (2008). Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol*, 26, S. 971-82.
16. Mendoza, T. (1999). The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*, 85, S. 1186-96.
17. Radbruch, L. (2003). Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage*, 25, S. 449-58.
18. Okuyama, T. (2000). Development and validation of the cancer fatigue scale: a brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 19, S. 5-14.
19. Kroez, M. (2008). Validation of the German version of the Cancer Fatigue Scale. *Eur F Cancer Care*, 17, S. 33-41.
20. Weis, J. (2012). Development of an EORTC quality of life phase III module measuring cancer related fatigue. *Psychooncology*, 22(5), S. 1002-7.
21. Weis, J. (2013). Diagnostik und erfassung der tumorassoziierten Fatigue. *Forum*, 28(1), S. 39-42.
22. Alexander, S. (10. March 2009). Evaluation of Screening Instruments for Cancer-Related Fatigue Syndrome in Breast Cancer Survivors. *J Clin Onc*, 27(8), S. 1197-1201.
23. Glaus, A. (2001). Messung der Müdigkeit bei Krebskranken im deutschen Sprachraum: Die Entwicklung des Fatigue Assessment Questionnaires. *Pflege*, 14, S. 161-70.
24. Smets, E. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI). Psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*, 39, S. 315-25.
25. Schwarz, R. (2003). Fatigue in the general population. *Onkologie*, 26, S. 140-4.
26. Tian, L. (24. Feb 2016). Effects of aerobic on cancer-related fatigue: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Support Care Cancer*, 2, S. 969-83.
27. Bruera, E. (2003). Patient-Controlled Methylphenidate for the Management of Fatigue in Patients With Advanced Cancer: A Preliminary Report. *J Clin Oncol*, 21(23), S. 4439-43.