



Tumorbedingte Erschöpfung

Fatigue – Das unterschätzte Syndrom

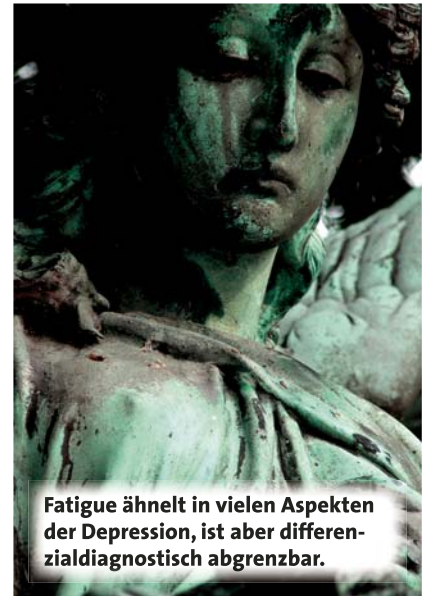
JENS ULRICH RÜFFER

Fatigue kommt ohne Vorwarnung und verschwindet auch nach ausreichender Erholungszeit nicht. Obwohl selten somatische Defizite nachweisbar sind, kann die tumorbedingte Erschöpfung die Leistungsfähigkeit gravierend mindern und bis zur dauernden Erwerbsunfähigkeit führen – für viele Krebspatienten ein weiterer Schicksalsschlag. Dabei könnte in der akuten Situation schon die Korrektur des Hb-Wertes Abhilfe schaffen.

Erschöpfung ist ein Zustand, der durch vielfältige Prozesse herbeigeführt werden kann. Fatigue kann unter verschiedenen pathologischen, aber auch nicht pathologischen Zusammenhängen auftreten. Insbesondere ist sie ein Symptom bei chronischen Erkrankungen mit mehr oder weniger verminderter Organfunktion, wie chronischen Nieren- oder Herzerkrankungen. Unter physiologischen Bedingungen wird Erschöpfung nach extremer körperlicher oder geistiger Anstrengung als normal und angenehm empfunden. Diese Er-

erschöpfung, auch gezielt als Trainingseffekt angestrebt, ist von der Gewissheit begleitet, bald wieder einem ausgeruhten leistungsfähigen Gesamtzustand zu weichen.

Fatigue dagegen bezeichnet ein Gefühl von körperlicher, emotionaler und geistiger Müdigkeit, das mit reduzierten Energiereserven und Muskelkraft einhergeht. Als Krankheitssymptom tritt Fatigue ohne vorherige Anstrengung auf und verschwindet auch nach ausreichender Erholungszeit nicht. Im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen hat die



Fatigue ähnelt in vielen Aspekten der Depression, ist aber differenzialdiagnostisch abgrenzbar.

Foto: Pixelquelle

pathologische Ermüdbarkeit in letzter Zeit an Bedeutung gewonnen [Curt GA 2000].

Fatigue interferiert mit wichtigen Aspekten des täglichen Lebens und kann die Lebensqualität der Betroffenen negativ beeinflussen. Obwohl die Korrelationen zwischen biologischen Faktoren und Fatigue inzwischen gut untersucht sind und die Symptome Depression und Fatigue auch differenzialdiagnostisch voneinander abgegrenzt werden können [Visser MR, Smets EM 1998], sind die Ursachen und die Auswirkungen der tumorbedingten Erschöpfung erst in den Anfängen verstanden.

Die Prävalenz von Fatigue in der Normalbevölkerung wird mit 11–45% angegeben [Loge JH et al. 1999]. Zurzeit gibt es noch keine Untersuchung über die mittlere Dauer der Fatiguesymptomatik in der Normalbevölkerung.

Diagnose einer Fatigueerkrankung

Die Diagnose einer Tumorererschöpfung stellt den behandelnden Arzt vor eine große Herausforderung. Einerseits ist die Symptomatik der tumorbedingten Erschöpfung nicht so eindeutig, wie man es sich als Ausgangsvoraussetzung für eine Behandlung wünscht. Andererseits muss er sich mit einer Erfassungsmethode auseinandersetzen, die in der Organmedizin unüblich ist.

Aus vielen Untersuchungen ist bekannt, dass die Einschätzung der Befind-

Fatigue – bis zu 50% der Krebspatienten sind betroffen

Die Tumorererschöpfung zählt zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen, die mit einer Krebserkrankung einhergehen und betrifft nahezu alle Patienten vor und während der Tumorthherapie. Man spricht in diesem Fall von akuter Fatigue, die den Therapieverlauf direkt und indirekt beeinflussen kann. Je nach Tumorentität tritt auch noch Jahre nach erfolgreicher Therapie bei 20 bis 50% aller Patienten eine chronische Erschöpfung auf, die eine erhebliche Auswirkung auf die Lebensqualität hat.

Bisher ist es nicht möglich, eine Vorhersage zu treffen, wie hoch das Risiko des einzelnen Patienten ist, eine lang anhaltende Tumorererschöpfung zu entwickeln. Das Vorliegen von Fatigue und der Verlauf der Symptomatik sind dagegen mit den zur Verfügung stehenden Fragebogen-

instrumenten zuverlässig und reproduzierbar zu erfassen. Die Behandlung des Syndroms umfasst neben der Korrektur zugrunde liegender Stoffwechselstörungen vor allem körperliches Training und psychoonkologische Maßnahmen zur Verbesserung der Krankheitsbewältigung. Ein in seiner Effektivität erwiesener medikamentöser Ansatz in der akuten Phase ist die Korrektur einer zu Grunde liegenden Anämie. Für die Behandlung der chronischen Fatigue gibt es verschiedene Optionen, die allerdings nur in Ansätzen geprüft sind.

Die offenen Fragen und die Bedeutung der Fatigue für die Patienten führten im März 2002 zur Gründung der Deutschen Fatigue Gesellschaft (DFaG), um eine weiteren Aufklärung dieser Zusammenhänge zu erreichen.

lichkeit des Patienten durch den Arzt nicht zuverlässig ist, eine verlässlichere Quelle ist die Einschätzung durch den Patienten selbst. Mittlerweile liegen valide Erhebungsinstrumente zur Erfassung von Fatigue vor, die auch in Studien eingesetzt werden können [Cella D 1997; Smets EM et al. 1995]. Da es sich bei Fatigue um ein Syndrom handelt, dessen zu Grunde liegenden Ursachen nur unzureichend bekannt sind, beruht die Diagnose bisher auf der subjektiven Einschätzung des Patienten einerseits, dem Vorliegen einer bestimmten Symptomkonstellation und dem Ausschluss möglicher organischer Ursachen andererseits.

Zu den bekannten organischen Ursachen gehören Stoffwechselstörungen, Anämie und ein Tumorrezidiv. Nach Ausschluss dieser Möglichkeiten kann an Hand der Symptomcheckliste der Fatigue Coalition die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Fatiguesyndroms

geprüft werden [Curt GA 2000] (Tabelle 1).

Ergänzt wird diese Diagnostik durch die Eigeneinschätzung der Patienten an Hand von standardisierten Fragebögen, die auch der Verlaufskontrolle dienen können. Dabei ist zu unterscheiden zwischen Fragebögen, die sich speziell der Fragestellung „Fatigue“ widmen, und den Fragebögen, in denen die tumorbedingte Fatigue als Aspekt einer allgemeinen Lebensqualitätsuntersuchung berücksichtigt wird [Aaronson NK et al. 1993]. Aber selbst die speziell auf Fatigue ausgerichteten Instrumente gewichten die Dimensionalität der Fatigueerkrankung unterschiedlich (Tabelle 2). Diese unterschiedliche Gewichtung macht einerseits deutlich, dass die Diskussion über die Definition und Dimensionalität von tumorbedingter Fatigue noch nicht abgeschlossen ist. Andererseits geht man heute von der Vorstellung aus, dass

mit den verschiedenen Instrumenten eben auch verschiedene Facetten dieses Krankheitsbildes erfasst werden können. Das bedeutet, dass die Beurteilung von Fatigue innerhalb einer Therapiestudie unbedingt voraussetzt, dass genau definiert wird, welche Ausprägung von Fatigue erfasst werden soll.

Klinische Implikationen von Fatigue

Obwohl das Phänomen, dass Tumorpatienten unter Therapie als auch Jahre nach erfolgreicher Behandlung eine unnatürliche Müdigkeit aufweisen können, schon lange bekannt ist, wird die Bedeutung der Fatigue auf den Krankheitsverlauf, auf die posttherapeutische Rehabilitation und die Lebensqualität insgesamt unterschätzt. Dies ist einerseits bedingt durch die Tatsache, dass ein Großteil der Tumoren im Erwachsenenalter immer noch nur palliativer Behandlung zugänglich ist und damit Fatigue als unbeeinflussbares Phänomen der Erkrankung fälschlicherweise akzeptiert wird. Andererseits können erst durch die Erfolge der letzten Jahre bei einigen Tumorarten, z.B. Lymphomen, Leukämien oder Hodentumoren, größere Anzahl von Patienten Jahre und Jahrzehnte überleben und damit über die Langzeitbelastungen in größerer Zahl berichten.

Untersuchungen bei geheilten Patienten mit Morbus Hodgkin und Hodentumoren konnten zeigen, dass Fatigue die Patienten erheblich beeinträchtigt [Rüffer JU et al. 2003]. Im Unterschied zur Lebensqualität, die in stärkeren Maße die direkte subjektive Befindlichkeit reflektiert, ist bei Fatigue noch weitgehend unklar, inwiefern es sich hier um Auswirkungen von Organbeeinträchtigungen nach Chemotherapie und Bestrahlung handelt und in welchem Umfang Phänomene wie Depressivität und andere psychische Faktoren eine Rolle spielen [Visser MR, Smets EM 1998]. Weitgehend unklar bleiben bislang auch Ausprägungsgrade, Verlauf und Bedingungsfaktoren für die Entwicklung einer Fatigue.

Therapeutische Ansätze

— Psychische Einflussfaktoren

Das Fatiguesyndrom ist in seiner Komplexität hinsichtlich Entstehung und

Diagnosekriterien eines Fatiguesyndroms		Tabelle 1
Mindestens sechs der folgenden elf Symptome müssen zutreffen		
▶ Müdigkeit, Energiemangel oder inadäquat gesteigertes Ruhebedürfnis		
▶ Gefühl der generalisierten Schwäche oder Gliederschwere		
▶ Konzentrationsstörungen		
▶ Mangel an Motivation oder Interesse, den normalen Altersaktivitäten nachzugehen		
▶ Gestörtes Schlafmuster (Schlaflosigkeit oder übermäßiges Schlafbedürfnis)		
▶ Erleben des Schlafs als wenig erholsam		
▶ Gefühl, sich zu jeder Aktivität zwingen zu müssen		
▶ Ausgeprägte emotionale Reaktion auf die empfundene Erschöpfung (z. B. Niedergeschlagenheit, Frustration, Reizbarkeit)		
▶ Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltags		
▶ Störungen des Kurzzeitgedächtnisses		
▶ Nach körperlicher Anstrengung mehrere Stunden andauerndes Unwohlsein		

Übersicht über die verschiedene Dimensionalität der Fatigueinstrumente			Tabelle 2
Fragebogen	Dimensionen		
	Anzahl	Qualität	
MFI – Multidimensional Fatigue Inventor	5	Allgemeine, Physische, Kognitiv Aktivitätslevel, Motivationslevel	
PFS – Revised Piper Fatigue Self-report Scale	4	Zeitlich, Sensorisch, Affektiv, Kognitiv	
FAQ – Fatigue Assessment Questionnaire	3	Physisch, Affektiv, Kognitiv	
Cancer Fatigue Scale	3	Physisch, Affektiv, Kognitiv	
FACT-F – Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue Scale	1	Physisch	



Verlauf noch wenig untersucht. Allerdings zeigen die vorliegenden Studien, dass psychologische Einflussmerkmale insbesondere bei den nicht anämisch bedingten Formen der Fatigue eine wichtige Rolle spielen. Besonders der Krankheitsverarbeitung kommt hier eine zentrale Rolle zu. Hinsichtlich der Symptomatik zeigen sich zahlreiche Überschneidungen zu bestimmten Formen der depressiven Verarbeitung, wengleich davon auszugehen ist, dass die tumorbedingte Fatigue sich von einer depressiven Reaktion differenzialdiagnostisch unterscheidet. Die Entwicklung gezielter Interventionsprogramme ist eine der wichtigsten Aufgaben für die Zukunft. Neben körperlichem oder neuro-psychologischem Training können psychoedukative Methoden zur Verbesserung der Krankheitsverarbeitung eine wichtige Rolle spielen. Insgesamt wird deutlich, dass die komplexen Probleme nur in der interdisziplinären Zusammenarbeit von verschiedenen Berufsgruppen zu lösen sind.

— Körperliches Training

Es gibt vielfältige Hinweise, dass durch körperliches Training sowohl die Lebensqualität als auch die Fatiguebelastung der Patienten gebessert werden kann. Ob durch den frühzeitigen Einsatz von körperlichem Training nicht nur das Allgemeinbefinden der Patienten verbessert wird, sondern auch die Behandlung kostengünstiger werden kann, müssen zukünftige Studien zeigen. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass durch eine Reduktion der Fatiguebelastung auch die Therapiedurchführung optimiert und Therapieverschiebungen – die nachgewiesen mit einer schlechteren Prognose einhergehen – vermieden werden können.

— Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Abhängig von der individuellen Ursache der Symptomatik versprechen auch medikamentöse Behandlungsansätze Erfolg. Liegt der Fatigue eine Anämie zu Grunde, so kann eine Korrektur des niedrigen Hämoglobinwertes die Befindlichkeit deutlich verbessern. Nach Ausgleich eines eventuell vorliegenden Eisenmangels kann der Hämoglobinwert durch Bluttransfusionen oder mit Hilfe

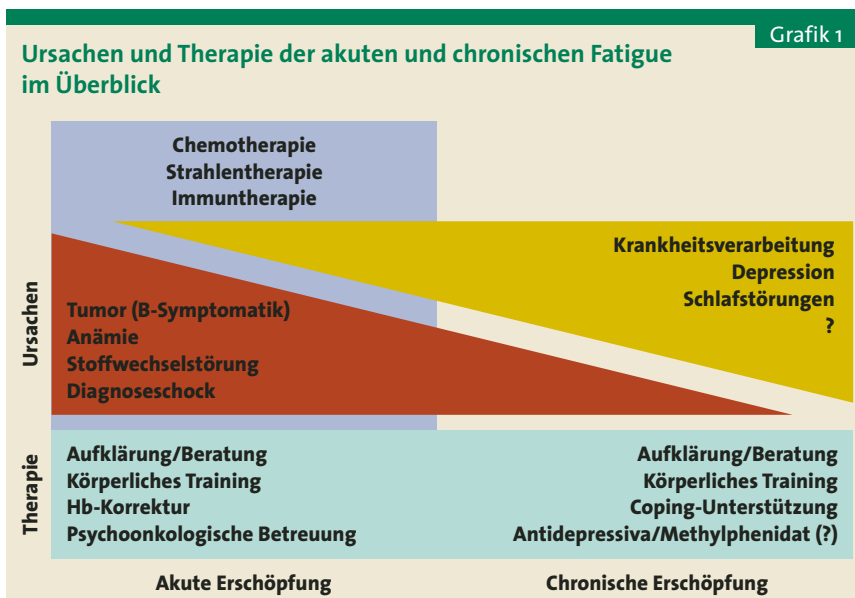
von rekombinatem Erythropoetin angehoben werden.

Auch andere Stoffwechselstörungen, wie Schilddrüsenfunktionsstörungen oder Diabetes mellitus, können die Fatiguesymptomatik beeinflussen und müssen diagnostiziert und behandelt werden.

Sind Stoffwechselstörungen als Ursachen ausgeschlossen, gibt es verschiedene medikamentöse Therapieansätze, für die bisher allerdings keine eindeutigen Therapieempfehlungen vorliegen. Zu den eingesetzten Substanzen zählen Steroide, Amphetamine oder auch Antidepressiva [Burks TF 2001].

Eine weitere mögliche medikamentöse Intervention für ein chronisches Erschöpfungssyndrom ist die Verabreichung von Methylphenidat, das allerdings für diese Behandlungssituation keine Zulassung hat und dem Betäubungsmittelgesetz unterliegt. In kleinen Studien und Einzelfallberichten konnte die Gabe von Methylphenidat die Symptomatik der Fatigue deutlich bessern [Hanna A et al. 2005]. Patienten, deren Arbeitsfähigkeit durch die Fatigue eingeschränkt war oder die sogar arbeitsunfähig waren, konnten unter der Behandlung schrittweise wieder an eine Belastung herangeführt werden. Allerdings gibt es auch randomisierte Studien, die keinen Effekt von Methylphenidat nachweisen konnten [Bruera E et al. 2006, s. Im Focus Onkologie 2006; 9(9): 42]. Mögliche Ursachen für diese widersprüchlichen Ergebnisse sind, wie bei anderen Untersuchungen auch, unterschiedliche Patientenkollektive, die Definition der Schwellenwerte und die Untersuchungszeitpunkte.

Um in Zukunft gezielte medikamentöse Interventionen durchführen zu können, müssen die verschiedenen therapeutischen Optionen in kontrollierten Studien evaluiert werden. Daher beginnt die Deutsche Fatigue Gesellschaft im zweiten Halbjahr 2006 eine plazebokontrollierte Studie zum Einsatz von Methylphenidat. Pro Behandlungsarm werden jeweils 30 Patienten eingeschlossen. Ergibt sich durch diese Proof-of-concept-Studie genügend Evidenz für eine ausreichende Effektivität von Methylphenidat bei der tumorbedingten Fatigue, wird sich eine Phase-III-Studie anschließen, die zu mehr Behandlungssicherheit führen soll. Vor



allzu schnellen Therapieempfehlungen muss allerdings gewarnt werden.

In Grafik 1 sind die Ursachen und Behandlungsoptionen der akuten und chronischen Fatigue zusammenfassend dargestellt.

Fatigue und Rehabilitation

Während die akuten Nebenwirkungen der Tumorthherapie in der Regel nach sechs Monaten überwunden sind, kann chronische Fatigue bei Krebspatienten in Remission auch mehrere Jahre nach Abschluss der Behandlung noch ein Problem sein. Dabei ist das Muster der Fatiguesymptomatik ähnlich der chronischen Fatigue bei nicht tumorkranken Patienten. Erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität werden häufig nach Hochdosischemotherapie, nach Stammzelltransplantation oder bei malignen Lymphomen beobachtet.

Obwohl somatische Defizite selten nachweisbar sind, kann chronische Fatigue die berufliche Leistungsfähigkeit deutlich und langfristig vermindern und bis zur Erwerbsunfähigkeit führen.

Bei Patienten mit Leistungseinschränkungen in der Nachsorge und Rehabilitation muss ein Fatiguesyndrom differenzialdiagnostisch abgeklärt und gemeinsam mit dem Patienten ein Therapieprogramm entwickelt werden. Hierfür hat sich besonders der komplexe Therapieansatz in der stationären onkologischen Rehabilitation bewährt. Ne-

ben psychoedukativen Gruppen, können je nach Ausprägung der Fatigueanteile ein kognitives Trainingsprogramm, abgestufte Bewegungstherapie oder psychosoziale Unterstützung in Form von Einzel- oder Gruppengesprächen und Entspannungsverfahren eingesetzt werden. Erfahrungsgemäß führt alleine die Thematisierung des Fatigueproblems zu einer Entlastung und dem Wunsch, Therapieangebote zu nutzen. Erste Längsschnittuntersuchungen haben positive Effekte eines strukturierten Rehabilitationsprogramms auf Fatigue und Lebensqualität aufzeigen können [Heim ME et al. 2001].

Ausblick

Prädiktive Faktoren helfen, die Wahrscheinlichkeit an Fatigue zu erkranken abzuschätzen. Trotzdem kommt für viele Patienten die Fatigueerkrankung überraschend und erscheint damit wie ein weiterer Schicksalsschlag. Fatigue ist damit wahrscheinlich die schwerwiegendste Nebenwirkung einer Krebsbehandlung. Sie ist vor allem dann aber ein unabwendbares Schicksal, wenn sie nicht erkannt, akzeptiert und soweit möglich behandelt wird.

Die Ursachen, die klinische Ausprägung und die Behandlungsansätze sind erst in Anfängen erforscht. In der Zukunft müssen Behandlungsstrategien entwickelt und geprüft werden. Wesentlich hierfür ist die Implementierung von

Fatigue als Studienziel in die großen onkologischen Therapieoptimierungsstudien.

Literatur:

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365–76.
2. Bruera E, Valero V, Driver L et al. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2073–8.
3. Burks TF. New agents for the treatment of cancer-related fatigue. *Cancer* 2001; 92 (6 Suppl): 1714–8.
4. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997; 34 (3 Suppl 2): 13–9.
5. Curt GA. The Impact of Fatigue on Patients with Cancer: Overview of FATIGUE 1 and 2. *Oncologist* 2000; 5: 9–12.
6. Hanna A, Sledge G, Mayer ML et al. A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue. *Support Care Cancer* 2005; 14: 210–5.
7. Heim ME, Krauss o, Schwarz R. Effect of cancer in rehabilitation on fatigue and quality of life parameters. *Psycho-Oncology* 2001; (No.4, Suppl.): S26.
8. Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Kaasa S. Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. *J Clin Oncol* 1999; 17: 253–61.
9. Ruffer JU, Flechtner H, Josting A et al. Fatigue in Patients with Hodgkin's Disease: A report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur J Cancer* 2003; 39: 2179–86.
10. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De-Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; 39: 315–25.
11. Visser MR, Smets EM. Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? *Support Care Cancer* 1998; 6: 101–8.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Jens Ulrich Ruffer
Deutsche Fatigue Gesellschaft
Maria-Hilf-Str. 15
50677 Köln
rueffer@takepart-media.de

Für den Arbeitskreis
Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). www.onkosupport.de