

Supportivtherapie in der Onkologie,  
Rottach-Egern 12.01.07

# **Tumorbedingte Fatigue**

## **Multifaktorielle Problematik und Therapieansätze**

J. U. Rüffer

Deutsche Fatigue Gesellschaft (DFaG)

Köln

# **FATIGUE**

## **– Auswirkungen –**

**Aktivitäten**

**Soziales Umfeld**



**Karriere**

**Zufriedenheit**

# FATIGUE – Ursachen –

**Erkrankung**

**Therapie**



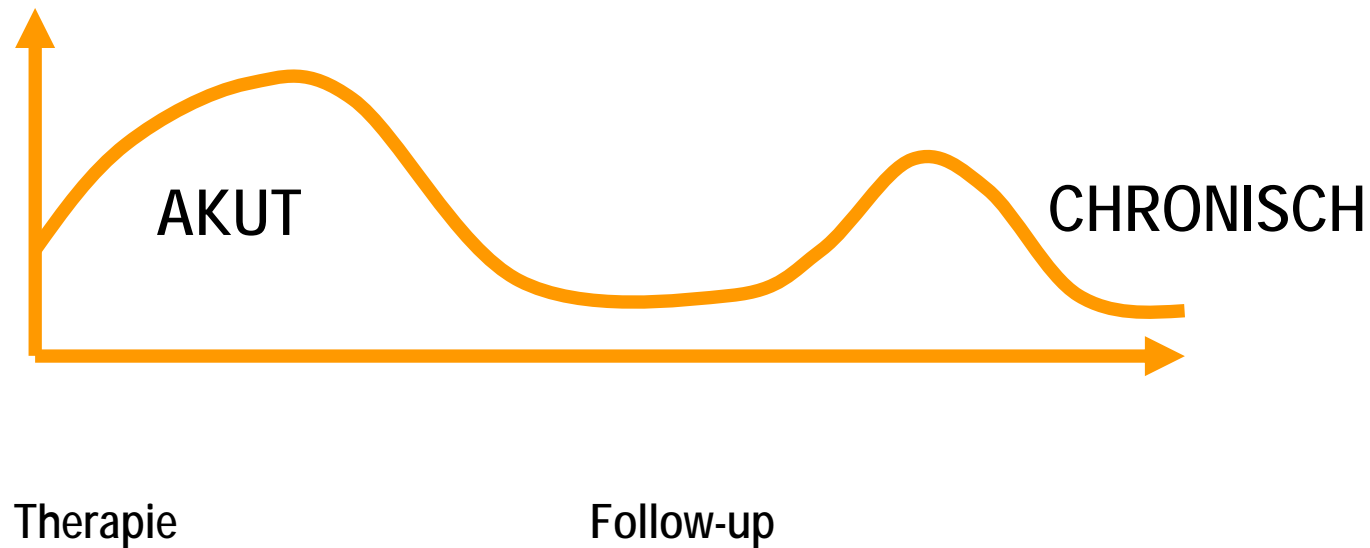
**Persönlichkeit**

**Coping**

# Prävalenz

- **Eine der häufigsten Nebenwirkungen der Tumortherapie**
- **ca. 70-80% aller Tumorpatienten, die Chemo- oder Strahlentherapie bekommen**
- **Prävalenzraten: 59% - 96%**  
(Mesa 2006, Rao 2004, Richardson 1995)

# Fatigueformen



## FATIGUEMODELL

### Auslösende Faktoren

- Tumor
- Therapie
- Anämie
- Komorbiditäten
- immunol. Prozesse (?)
- Depression (?)
- Gest. Schlafmuster
- KH-Verarbeitung



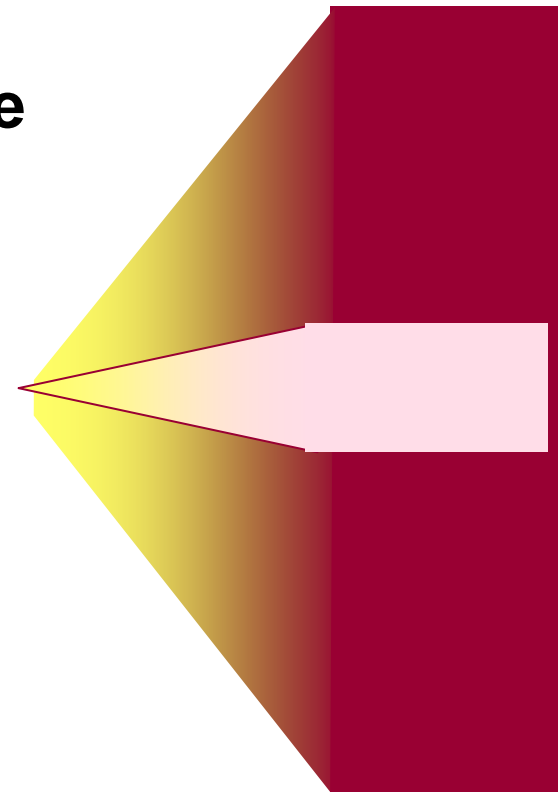
Intervention



Objektive  
Fatigue



Erlebte Fatigue



# Fatigue und Anämie

**Anämie häufigster Grund einer akuten Fatigue**

**Korrektur der Anämie ist effektiv**

- LQ
- Fatigue
- Transfusionsbedürftigkeit

**Existenz verschiedener Guidelines, die eine patientengerechte und kostenbewußte Anwendung der verfügbaren Methoden ermöglichen**

**Früher Behandlungsbeginn einer milden Anämie ist dem späten Beginn (Hb < 9) hinsichtlich LQ, Produktivität und Hb überlegen**

**Straus DJ et al. Quality-of-life and health benefits of early treatment of mild anemia: a randomized trial of epoetin alfa in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. Cancer 2006 Oct;107(8):1909-17.**

# Fatigue und Immunologische Faktoren

**71 Patienten mit hämatologischen TU nach Therapie**

**Korrelation von Fatigue mit SD-function, IL-1alpha, IL-1 soluble receptor, IL-6, CRP, Neopterin, Depression, körperlicher Fitness.**

**Korrelation von Fatigue nur mit  
Depression  
+ körperliche Fitness**

**Dimeo F, Schmittel A, Fietz T, et al Physical performance, depression, immune status and fatigue in patients with hematological malignancies after treatment. Ann Oncol 2004 Aug;15(8):1237-42.**



# Fatigue und LQ

**86 Langzeitüberlebende Kinder im Mittel 7,8 Jahre  
nach Therapie**

**Korrelation von demografischen und medizinischen Faktoren  
mit HRQoL**

**Korrelation von physical und psychosocial Functioning nur mit  
Fatigue**

**Meeske KA, Patel SK, Palmer SN: Factors associated with health-related quality of life  
in pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2006 Jun;():.**

# Fatigue und LQ

## Skalenvergleiche QoL (Kontrollen versus Patienten)

	Hodgkin n = 818	Kontrolle n = 935	p-Werte
Kognitive Funktion	79	84	< 0,001
Emotionale Funktion	60	62	0,03
Körperliche Funktion	87	94	< 0,001
Rollenfunktion	86	95	< 0,001
Sexuelle Funktion	71	78	< 0,001
Soziale Funktion	74	91	< 0,001
Globale Lebensqualität	67	78	< 0,001
Fatigue (QLQ C30)	36	30	< 0,001

# Fatigue und LQ

## Fatigue-Skalenwerte von Patienten im Vergleich mit Kontrollgruppe

Fatigue-Skalen	Hodgkin n = 818	Kontrolle n = 935	p-Werte
Fatigue - QLQ C30	36,5	30,0	< 0,001
General Fatigue (GF)	37,6	30,9	< 0,001
Physical Fatigue (PF)	32,6	25,0	< 0,001
Reduced Aktivität (RA)	28,0	21,4	< 0,001
Reduced Motivation	19,8	16,9	< 0,001
Mental Fatigue (MF)	26,6	21,8	< 0,001

# Fatigue und Depression

## 94 Brustkrebspatientinnen

Mind. 4 Zyklen Chemotherapie

20 mg Serotonin-RH  
Paroxetin

Placebo

3 Fatigue-Messinstrumente und 2 Depressionskalen

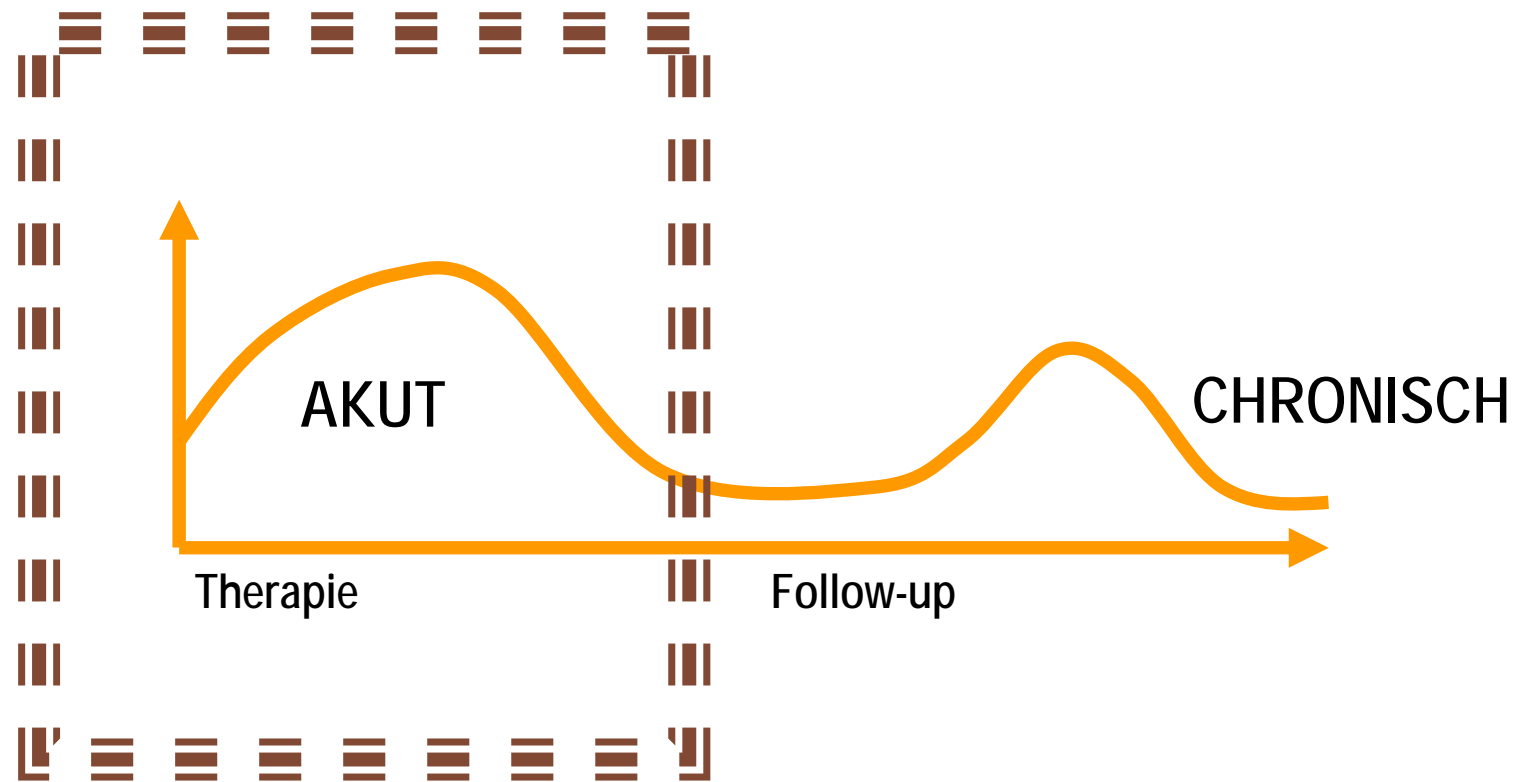
**Paroxetin mindert signifikant die Depression, aber nicht Fatigue**  
**Serotoninstoffwechsel nicht primäre Ursache von Fatigue**

Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, et al. Effect of paroxetine Hydrochloride on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 2005 Feb;89(3):243-9.

# Fatigue und Prognose

- ➔ **Wie beeinflusst die tumorbedingte Erschöpfung die Prognose der Grunderkrankung?**
- ➔ **Welche Prognose hat die tumorbedingte Erschöpfung?**

# Fatigue und Prognose



## FATIGUEMODELL

### Auslösende Faktoren

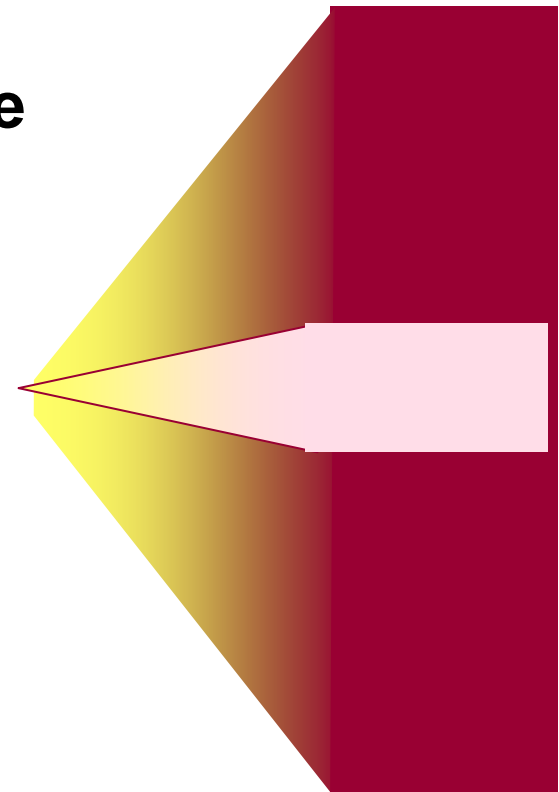
- Tumor
- Therapie
- Anämie
- Komorbiditäten
- immunol.
- Prozesse (?)
- Depression (?)
- Gest. Schlaf-
- muster
- KH-Verarbeitung



Objektive  
Fatigue



### Erlebte Fatigue



Intervention

# PROGNOSE

→ **Wie beeinflusst die tumorbedingte Erschöpfung die Prognose der Grunderkrankung?**

## **Als Symptom von**

- **Anämie**
- **Alter**
- **Komorbiditäten**

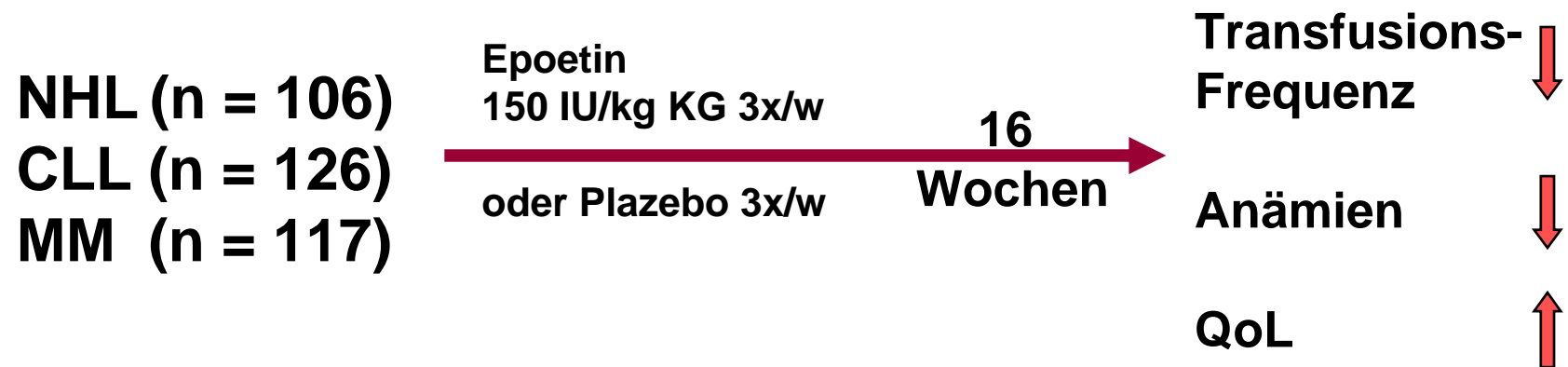


## Prevalence of co-morbidity and its relationship to treatment among unselected patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma, 1993-1996.

	<u>194 pts HD</u>	<u>904 pts NHL</u>
<i>co-morbid condition</i>		
< 60 years	13%	20%
> 60 years	56%	55% (43/61)
<i>comorbidities</i>		
cardiovascular disease	18%	19%
hypertension	13%	14%
pulmonary disease (COPD)	13%	8%
diabetes mellitus	10%	9%

van Spronsen DJ et al Department of Internal Medicine, Eindhoven, The Netherlands.

# Randomized, Placebo-Controlled Trial of Epoetin Beta in Hematologic Malignancies



Österborg, A et al. for the Epoetin Beta Hematology Study Group: JCO, 10, 2002: 2486-2494

O'Shaughnessy JA: Effects of epoetin alfa on cognitive function, mood, asthenia, and quality of life in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy.

Clin Breast Cancer Dec 2002; 3 Suppl 3():S116-20

# PROGNOSE

→ Wie beeinflusst die tumorbedingte Erschöpfung die Prognose der Grunderkrankung?

Anämie

Alter

Komorbiditäten

→ **FATIGUE** →

Compliance

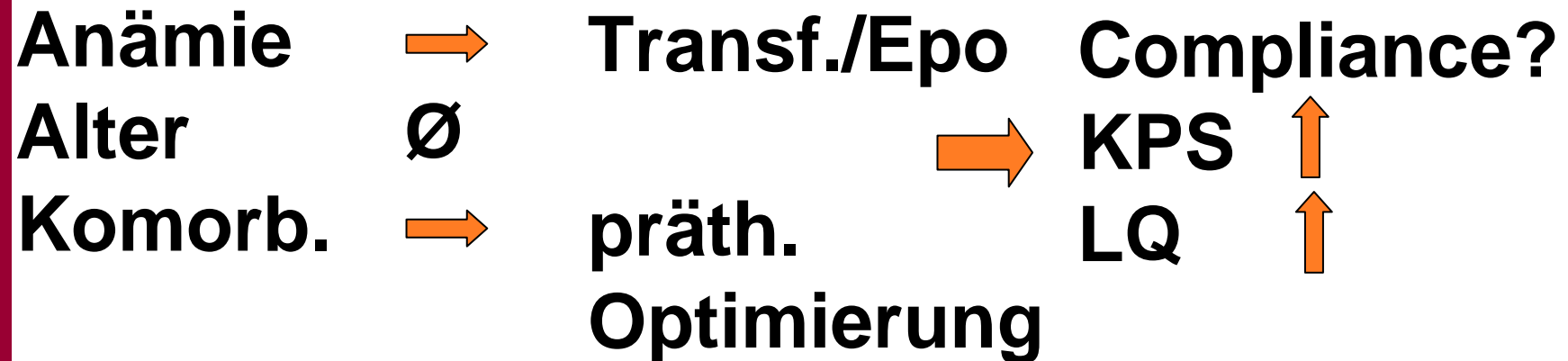
KPS

LQ

**DOSISREDUKTION**

# PROGNOSE

→ Wie beeinflusst die tumorbedingte Erschöpfung die Prognose der Grunderkrankung?



**?DOSISREDUKTION?**

# Fatigue und Prognose

**1588 Brustkrebspat. im Mittel 12,9 Jahre  
nach Therapie**

**Korrelation von QoL, Fatigue, Ängstlichkeit und Depression  
mit Überleben und rezidivfreiem Überleben bei Korrektur für  
bekannte klinische und histopath. RF**

**Gute EF (EORTC), niedrige Fatigue positiv mit längerem Überleben,  
auch rezidivfreiem, assoziiert**

Groenvold M, Petersen MA, Idler E, et al Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2007 Jan;():.

## Prognostische Faktoren für Überleben bei Patienten in einer Palliativeinheit

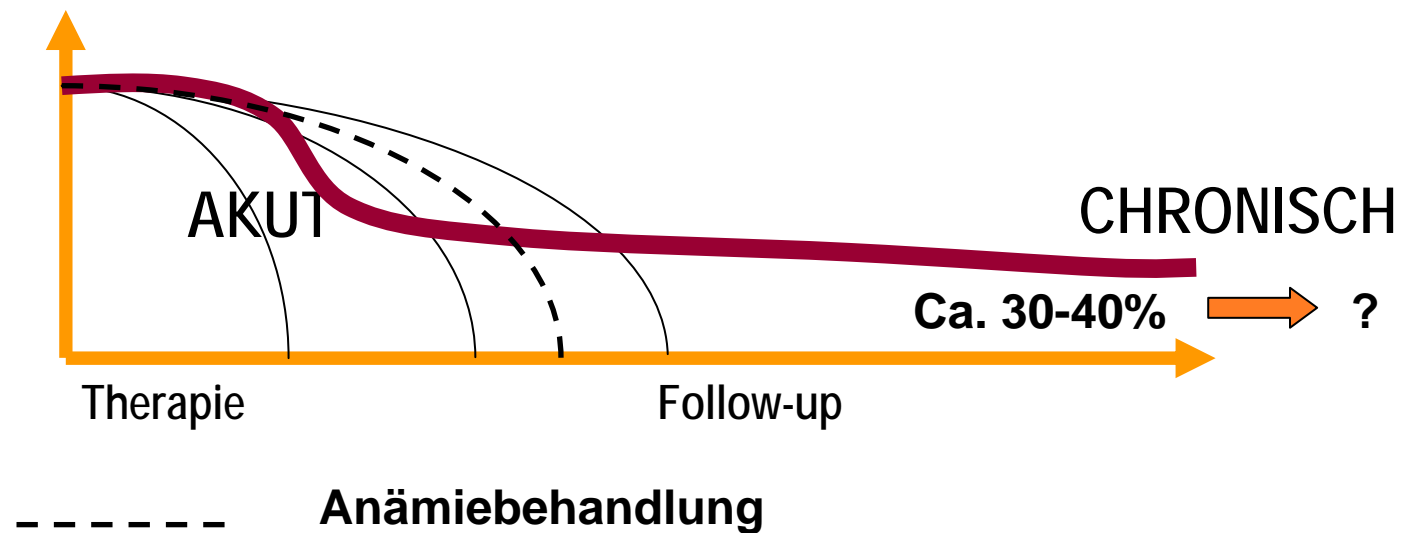
- Primäre Tumorart
- Metastasenlokalisation
- Karnofsky performance score (KPS)
- **Fatigue**
- Appetit
- Luftnot

# PROGNOSE

- Wie beeinflusst die tumorbedingte Erschöpfung die Prognose der Grunderkrankung?
- Welche Prognose hat die tumorbedingte Erschöpfung?

→ Welche Prognose hat die tumorbedingte Erschöpfung?

## Beispiel M. Hodgkin





# Therapie der chronischen Fatigue

- **Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report.**

Bruera E, Driver L, Barnes EA et al J Clin Oncol 2003 Dec;21(23):4439-43.

## **A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue.**

Hanna A, Sledge G, Mayer ML Support Care Cancer 2005

- **Homöopathischer Ansatz zur Symptomkontrolle (100 Pts, 39 with metastases)**  
Thompson EA, Reilly D: Palliat Med 2002 May;16(3):227-33

- Fatigue ↓
- Hitzewellen ↓
- Schmerz ↓

- **L-carnitine in der Behandlung von Fatigue und Depression von Tumorpatienten mit Carnitinmangel: Eine vorläufige Analyse.**

Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, et al N Ann N Y Acad Sci. 2004 Nov;1033:168-76.

- **Akupunktur bei postchemotherapeutischer Fatigue: Phase II Studie**

Vickers AJ, Straus DJ, Fearon B, J Clin Oncol 2004 May;22(9):1731-5.

# Stimulantientherapie

## Klinische Pharmakologie und Pharmakodynamik

### METHYLPHENIDAT

- **Phenylalanin- Grundstruktur, wie sie bei Stimulanzen vom Amphetamintyp gewöhnlich angetroffen wird.**
- **Verbesserung des Katecholaminstoffwechsels**
  - **durch Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin und/oder Norepinephrin in das präsynaptische Neuron**
  - **und Erhöhung der Ausschüttung dieser Substanzen in den synaptischen Spalt**

(Wilens und Biederman 1992)

## **METHYLPHENIDAT**

<b>Wirkungseintritt</b>	<b>schnell (nach 30 - 60 Min.), zuverlässig</b>
<b>Wirkungsdauer</b>	<b>kurz</b>
<b>Halbwertszeit</b>	<b>1,5 - 3 Std.</b>
<b>Max. Plasmakonzentration</b>	<b>1 - 2 Std.</b>
<b>Einnahmehäufigkeit</b>	<b>2x täglich ggf. häufiger bis zu alle 3 Std.</b>
<b>Metabolismus</b>	<b>Abbau in der Leber</b>
<b>Tagesdosis</b>	<b>max. 60 mg</b>
<b>BTM-Rezept</b>	<b>ja</b>
<b>Klinische Erfahrung/ Dokumentation/Studien</b>	<b>weltweit sehr groß, auch in der BRD gut dokumentiert</b>
<b>Abhängigkeitspotential</b>	<b>vorhanden, sehr gering</b>
<b>Nebenwirkungen (spezifische)</b>	<b>leichte Erhöhung der Leberwerte</b>

# MP-Studie

## Start 2006

- Placebokontrollierte Phase II/III Studie
- Multizentrische Studie
- Evaluierungsinstrument - MFI
- Dosierung Start mit 20 mg eskalierend
- Therapiedauer 3 Wochen
  - 3 Wochen Nachbeobachtung

# Fatigue offene Fragen

- Anämie – Fatigue – Einstiegs-Hb
- Anämie – Einstiegs-Hb – chronische Fatigue
- Prognose – Fatigue – Dosisreduktion
- Hohe Prävalenz – geringe Studienrekrutierung
- Kommunikation – Ausprägung der Fatigue