

# Medikamentöse Therapie bei tumorassoziierter Fatigue

Manfred E. Heim  
Sonnenberg-Klinik Bad Sooden-Allendorf



6. ASORS-Expertenworkshop 16./17. Januar 2009



# Fatigue Definition

(Agnes Glaus 2000)

„ Fatigue bei Krebskranken ist ein subjektives Gefühl unüblicher Müdigkeit, das sich auswirkt auf den Körper (physische Ebene), die Gefühle (affektive Ebene) und die geistigen Funktionen (mentale, kognitive Ebene), das mehrere Wochen andauert und sich durch Ruhe und Schlaf nur unvollständig oder gar nicht beheben lässt“.



# Fatigue-Syndrom bei Krebs

**Akut:** direkte Therapiefolge,  
in der Regel nach 3 Monaten  
überwunden (60 – 80 %)

**Chronisch:** noch Monate bis Jahre nach  
Abschluss der Therapie  
anhaltend (30 – 40 %)



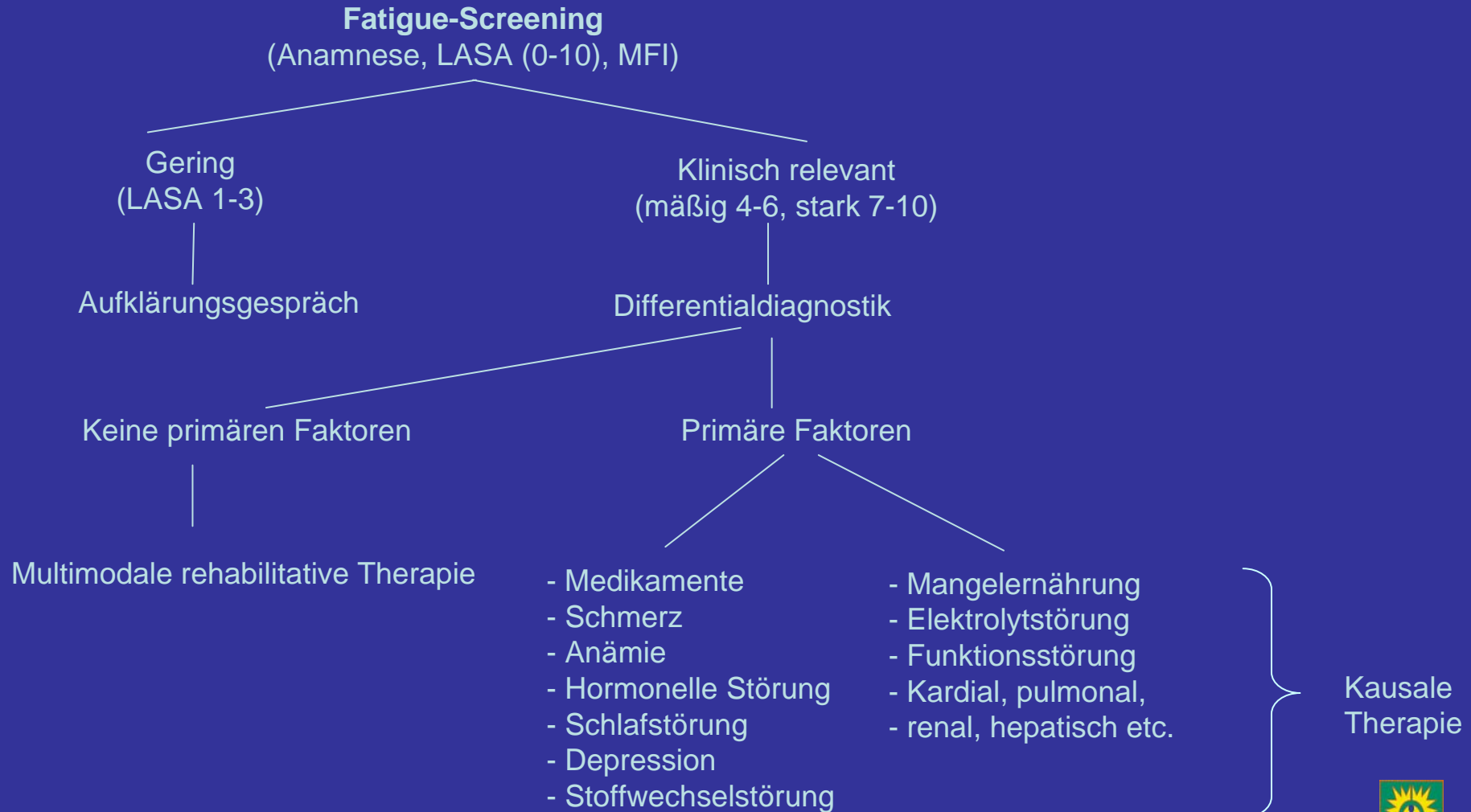
# Ursachen Fatigue bei Tumorerkrankungen

- Tumorerkrankung  
(Metabolische Störungen, Paraneoplasien)
- Tumortherapie  
(Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie, Zytokine, Anämie)
- Medikamentennebenwirkungen  
(Analgetika, Psychopharmaka u. a.)
- Begleiterkrankungen  
(Infekte, Mangelernährung, Krankheiten Herz, Lunge)
- Psychosoziale Faktoren  
(Angst, Depression, Stress, Schlafstörungen)
- Chronische Schmerzen
- Mangel an körperlichem Training (Muskelabbau)



# Chronisches Fatigue-Syndrom bei Krebserkrankung

## (Algorithmus)



# Therapieansätze Fatigue bei Tumorkranken

- Selbstmonitoring (Tagebuch) und Aktivitätsplanung
- Körperliches (aerobes) Training
- Psychoedukative Gruppen, Stressreduktion
- Ernährungstherapie bei Mangelernährung  
(ggf. Gestagene, Anabolika)
- Neuropsychologisches Training bei kognitiven Störungen
- Psychostimulanzien (Methylphenidat)
- Erythropoetin bei Chemotherapie-induzierter Anämie



# Mechanismen und Modelle tumorassoziierter Fatigue (Andrews et al. 2004)

1. Störung im Muskelstoffwechsel:  
Defekt der ATP-Regeneration im Skelettmuskel
2. Aktivierung vagaler Afferenzen (TNF, 5-HT, IL 1 $\beta$ ),  
Hemmung von Motoneuronen im Hypothalamus und Einfluss auf limbisches System
3. Serotoninanstieg und Hochregulation von 5-HT-Rezeptoren im Hirn (TNF, IL-6) reduziert somatomotorischen Antrieb, erhöht Müdigkeit
4. Cytokine reduzieren CRH-Bildung und führen zu Hypothalamus- und Hypophysendysfunktion (circadiane Rhythmik gestört), abgeflachtes Cortisolsekretionsmuster



# Medikamentöse Therapieansätze bei chronischem Fatiguesyndrom bei Krebs

- Erythropoetin (chemotherapieinduzierte Anämie)
- Psychostimulanzien (Methylphenidat, Modafinil)
- Ginseng (Wisconsin, 1 – 2 g/d, ASCO 2007)
- L-Carnitin (3 – 6 g/d, bei Carnitinmangel)
- Etanercept (TNF-alpha-Blocker unter Docetaxel)
- Megesterolacetat, Omega-3-Fettsäuren (bei Mangelernährung)





# Erythropoetin bei Krebspatienten

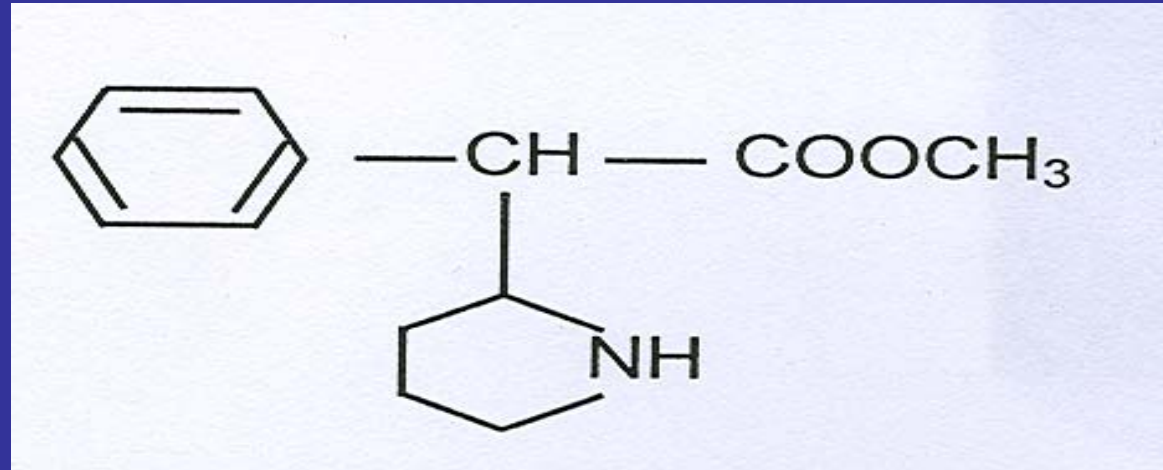
## ASCO Guideline 2007

(JCO 2008)

1. Erythropoetin/Darbepoetin wird empfohlen bei chemotherapieassoziiertes Anämie ( $Hb \leq 10$  g/dl), um Transfusionen zu vermeiden
2. Es besteht keine Indikation für Epoetin ohne chemo- und/oder Radiotherapie
3. Es sollte ein Ziel-Hb von 12 g/dl unter Epoetin erreicht werden
4. Epoetintherapie sollte abgebrochen werden, wenn nach 6 (- 8) Wochen kein Ansprechen ( $Hb$ -Anstieg  $< 1 - 2$  g/dl) nachweisbar ist



# Methylphenidat



## Wirkung:

Hemmt Wiederaufnahme von Dopamin/Norepinephrin in das präsynaptische Neuron, zentrales Stimulans

## UBE:

Blutdrucksteigerung, Pulsbeschleunigung, Nervosität, verminderter Appetit



# Studien Methylphenidat bei Tumorfatigue

Studie	Dosis	Ergebnis	Autoren
Pilotstudie, fortgeschrittene Tumoren	n.a.	8/11 Besserung	Sarhill et al. 2001
Phase-II Mamma-Ca.	10 – 20 mg/d 6 Wo.	9/17 responder	Hanna et al. 2003
Phase-II fortgeschritten	5 – 20 mg/d 1 Wo.	signifikante Besserung (n = 31)	Bruera et al. 2003
Randomisiert Placebokontrolliert nach Chemo	10 – 50 mg/d > 2 Wo.	signifikante Besserung (n = 152)	Cower et al. 2005
Randomisiert Placebokontrolliert	5 – 20 mg/d	Kein Unterschied (52 vs. 53)	Bruera et al. 2006
Randomisiert während adjuvanter Chemotherapie Mamma-Ca.	n. a.	Kein Unterschied (29 vs. 28)	Mar Fan et al. 2007



# Randomisierte Studien mit Methylphenidat bei tumorassoziierter Fatigue

Autoren	n	Therapiedauer	Dosis	Ergebnis
Bruera et al. 2006	112	7 Tage	5 – 20 mg	Signifikante Besserung in beiden Gruppen
Lower et al. 2006	152	8 Wochen	10 – 50 mg	Signifikante Besserung Fatigue u. Memory Scale Methylphenidat



# Randomisierte placebokontrollierte Studie mit Methylphenidat retard bei tumorbedingter Fatigue

(Deutsche Fatigue Gesellschaft)

**Patienten:** 2 x 33 Patienten mit Tumorfatigue

**Therapie:** MPD ret. 10 – 60 mg 1 x /d  
vs. Placebo über 3 Wochen

**Zielkriterien:** Fatigue (MFI)  
Lebensqualität (QLQ-C30)  
Angst/Depression (HADS)



# Studien-Design

## **Typ:**

Placebokontrollierte randomisierte Doppelblindstudie,  
Phase III

## **Studiendauer:**

3 Wochen Medikament

3 Wochen Nachbeobachtung

## **Dosierung:**

Methylphenidat ret. (Medikinet ret.) 10 mg morgens,  
Dosissteigerung 1. Woche bis 20 mg, 2. Woche bis 40 mg,  
3. Woche bis max. 60 mg möglich



# Zielkriterien

## **primär:**

Fatigue (MFI: Multidimensional Fatigue Inventory)

## **sekundär:**

- Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)
- Depressivität (HADS)
- Arzturteil Wirksamkeit und Verträglichkeit (Clinical Global Impressions)
- Unerwünschte Ereignisse (Adverse Event Liste)



# Modafinil (Vigil®)

**Mechanismus:** Selektive Aktivierung von Hippokampus, Thalamus, zentrale Amygdala

**Indikation:** Narkolepsie, Schlafapnoe mit exzessiver Tagesschläfrigkeit

## Offene Studie Modafinil bei chronischer Fatigue

(Morrow et al. ASCO 2005; 8012)

**Pat.:** 51 Mamma-Ca. 23,5 Mon. nach Therapieende, 4 Wochen 200 mg Modafinil

## **Ergebnis:**

- Signifikante Besserung, Fatigue-Score (6,9 → 3,7)
- 51 % Besserung Schlaf
- 64 % Aktivität erhöht
- 63 % Stimmung gebessert





# Phase-II-Studie mit Modafinil bei Hirntumoren

(Kaleita et al. ASCO 2006)

## Patienten:

30 Patienten mit Hirntumoren nach Resektion (93 %),  
Radiotherapie (87 %),  
Chemotherapie (70 %),  
randomisiert 200 vs. 400 mg über 3 (8) Wochen

## Ergebnisse:

Signifikante Besserung der Fatigue-Scores  
und neurokognitiven Tests nach 8 Wochen



# Modafinil

Randomisierte Doppelblindstudie bei Fatigue während Chemotherapie  
(Morrow et al. ASCO 2008: 9512)

## Patienten:

642 mit Fatigue nach 2. Chemotherapie,  
Modafinil 200 mg vs. Placebo,

**Dauer:** Ende 2. bis 4. Zyklus

## Ergebnisse:

- Signifikante Besserung bei schwerer Fatigue (< 6/10)
- Signifikant weniger Schläfrigkeit
- Keine Besserung von Depression



# Metaanalyse pharmakologische Behandlung der cancer-related Fatigue

(Minton et al., JNCI 100: 1155 /2008)

27 Studien:	SMD *)	P
Erythropoetin (10) (Anämie unter Chemotherapie)	- 0,38	0,001
Darbepoetin (4)	-0,13	0,05
Methylphenidat (2)	- 0,30	0,02
Paroxetin (2)	- 0,08	0,29
Gestagene (4)	- 0,18	0,29

## Einzelstudien:

Etanercept (TNF-Inhibitor, n = 12)

Ibandronat (rand., n = 466, QL)

\* Standard Mean Difference



# L-Carnitin

Physiologische Bedeutung im Energiestoffwechsel  
(mitochondriale Fettsäureoxidation).  
L-Carnitinmangel nach Ifosfamid, Cisplatin-Therapie.

## Phase I/II-Studien:

	n	Dosis	Dauer	Ergebnis
Graziano et al. 2002	50	4 g/d	7 Tg.	Plasma-Carnitin normalisiert Fatigue reduziert
Cruciani et al. 2004	15	250 mg - 3 g/d	7 Tg.	Fatigue, Schlafqualität gebessert
Gramignano et al. 2006	12	6 g/d	4 Wo.	Fatigue und QL gebessert
Cruciani et al. 2006	27	250 mg - 3 g/d	7 Tg.	Fatigue reduziert Dosis-Wirkungs- beziehung



# Placebokontrollierte Studie mit Ginseng (*Panax quinquefolius*) bei tumorassoziierter Fatigue (Barton et al., ASCO: JCO 2007: 9001)

Patienten mit Fatigue (282, Mamma-, Bronchial-, Darm-Ca.) randomisiert und 8 Wochen therapiert Ginsenoside (z. B. G-Rg1) zentral aktivierend.

## Ergebnisse:

	Plazebo	750 mg Ginseng	1 g Ginseng	2 g Ginseng
Fatigue Skala (BFI)	410	425	448	491
Änderung Vitalität (mean)	7,3	7,8	14,6	10,5
Änderung physikalisches Wohlbefinden (mean)	5,6	5,3	12,0	6,5
Fatigue gebessert (%)	10	10	25	27
Mit Therapie zufrieden (%)	13	24	33	34



# Offene Fragen

- Differentielle Indikation für medikamentöse Therapie?
- Medikamentöse Therapie während Chemotherapie sinnvoll?
- Prophylaktische Therapie?
- Therapiedauer bei Wirksamkeit?
- Kombination medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapien sinnvoll?
- Klinische Prüfung experimenteller Daten  
(Cytokinregulation, Serotonin-Muskelstoffwechsel)



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit**

