

J. Poeck¹, T. Schmidt², C. Keinki¹, J. Hübner¹. ¹*Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Jena,* ²*Krebszentrum Nord, CCC, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel.*

16. Dezember 2019

Therapiemöglichkeiten der tumorassoziierten Fatigue

Tumorassoziierte Fatigue ist eine der häufigsten Nebenwirkungen von onkologischen Erkrankungen. Fatigue prägt sich in unterschiedlicher Art, Dauer und Intensität aus. Davon ist die körperliche, psychische und kognitive Ebene betroffen. Fatigue kann dabei sowohl den Alltag der Krebspatienten, die Rückkehr in die Arbeitstätigkeit als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen. Differentialdiagnosen sollten vor der Behandlung von Fatigue ausgeschlossen werden. Für die Behandlung von Fatigue wird ein multimodales Konzept empfohlen. In der supportiven Therapie können Ernährung und körperliche Aktivität einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Fatigue leisten. Bezuglich komplementärer Behandlungsmethoden liegen eher inkonsistente Daten vor.

Hintergrund

Fatigue zählt zu den häufigsten kurz-, mittel- und langfristigen Nebenwirkungen von Krebserkrankungen und deren Behandlungen. Tumorassoziierte Fatigue (cancer-related Fatigue, CRF), wird als Zustand anhaltender und sehr belastender Erschöpfung definiert, die auf körperlicher, emotionaler und kognitiver Ebene ausgeprägt sein kann (1). Dieser Erschöpfungszustand kann nicht durch reguläre Erholungsmechanismen (Schlaf- oder Ruhephasen) behoben werden und steht in keinem Verhältnis zu vorhergehenden Aktivitäten. Fatigue hat multifaktorielle Ursachen und manifestiert sich in unterschiedlicher Weise (2). Symptome sind z.B. anhaltende Müdigkeit, Kraft- und Antriebslosigkeit sowie Konzentrationsstörungen. Fatigue kann vor, während oder nach einer Krebsbehandlung auftreten und über einen unterschiedlich langen Zeitraum anhalten (3). Patienten fühlen sich in ihrem alltäglichen Leben sowie auch bei der Rückkehr ins Arbeitsleben beeinträchtigt (4) und berichten von einer geringeren Lebensqualität (5). Einige Krankheitsbilder wie z.B. Somatisierungsstörungen, depressive Störungsbilder und Fibromyalgie müssen differentialdiagnostisch von Fatigue abgegrenzt werden (6). Weitere Differentialdiagnosen wie eine Anämie oder eine Hypothyreose können z.B. als Komorbiditäten oder therapiebedingt auftreten. Mischbilder können relativ häufig vorliegen. Tumorassoziierte Fatigue wird meist nur lückenhaft erfasst, ist eher unterdiagnostiziert und -behandelt (1). Für die Behandlung von Fatigue fehlt ein validiertes Behandlungskonzept (6), jedoch wird aufgrund der zahlreichen medizinischen, psychologischen und sozialen Einflussfaktoren ein multimodaler Ansatz präferiert (2). Nachfolgend werden aktuelle Erkenntnisse zu supportiven und komplementären Behandlungsmöglichkeiten erläutert.

Supportive Therapie

Im multimodalen Behandlungskonzept kristallisieren sich vor allem körperliche Aktivität und Ernährung als wichtige Bestandteile heraus. Bevor eine spezifische Behandlung für Fatigue initiiert wird, sind Differentialdiagnosen auszuschließen und z.B. eine bestehende Anämie oder Hypothyreose zuerst zu therapieren.

Körperliche Aktivität

Körperliche Aktivität erzielt positive Effekte in der Behandlung von Fatigue. So konnte eine signifikante Reduktion von Fatigue-Symptomen sowohl während einer adjuvanten Therapie als auch nach abgeschlossener Behandlung nachgewiesen werden (7, 8). Dabei erzielen verschiedene Formen körperlicher Aktivität wie z.B. aerobes Training, Krafttraining, Stretching oder Yoga diese positiven Effekte (7, 9). Mit welcher Intensität die Interventionen durchgeführt werden sollten, wird häufig diskutiert. Es wird ein inverses, nicht-lineares Dosis-Wirkungsprinzip beschrieben, da zu hohe Intensitäten Fatigue eher verschlechtern (10, 11). Deshalb sind moderate Intensitäten zu empfehlen (11, 12). Körperliche Aktivität während einer Krebstherapie führt zu einer geringeren Zunahme von Fatigue und einer Verbesserung der submaximalen kardiorespiratorischen Fitness und Muskelkraft (13). Jedoch verringert sich dieser Trainingseffekt nach Beendigung der Intervention. Lebensnahe Trainingsformen können die Motivation der Patienten stabilisieren und somit für eine nachhaltige Verbesserung der Fatigue-Symptome sorgen. Darüber hin-aus wirkt körperliche Aktivität positiv auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patienten (14, 15) und kann andere Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen abmildern (13). Für das Training mit Krebspatienten sollten unter Beachtung von Komorbiditäten und erhöhten Risiken für fragile Knochen und kardiovaskuläre Erkrankungen Trainingspläne individuell erstellt und angepasst werden (16).

Ernährung

Die Art der Ernährung kann die Behandlung von Fatigue unterstützen und Symptome verringern. Nahrung mit niedrigem Fettgehalt und zugleich hohem Ballaststoffgehalt kann zu einer geringeren Ausprägung von Fatigue-Symptomen führen (17). Eine ausgewogene Ernährung mit Omega-3-Fettsäuren zeigte eine signifikante Verbesserung von Fatigue bei Krebspatienten (18, 19).

Pharmakologische Therapie

Methylphenidat und Erythropoetin können eingesetzt werden, um Fatigue-Symptome zu verbessern (20). Allerdings darf Erythropoetin nur bei Indikation einer Anämie und in bestimmten Hb-Bereichen angewendet werden. Der Einsatz von Pharmakotherapeutika bei Fatigue ist aufgrund von Nebenwirkungen kritisch zu hinterfragen. Empfehlenswert ist es, eher Behandlungen mit geringeren Nebenwirkungen zu wählen.

Psychoonkologie

Wie wirksam psychosoziale und -edukative Programme Fatigue-Symptome verbessern können, lässt sich aufgrund der inkonsistenten Studienergebnisse schwer einschätzen. In der Metaanalyse von Seiler et al. (16) hatten e-Health-Angebote einen positiven Effekt auf die Fatigue der Krebspatienten. Hingegen zeigte sich in 2 systematischen Reviews keine signifikante Verbesserung der Fatigue-Symptome (21, 22). Insgesamt erschwert die große Heterogenität in den Studien (unterschiedliche Subtypen, Dauer und Intensität) Untersuchungen zur Wirksamkeit von psychosozialen Interventionen auf tumorassoziierte Symptome.

Komplementäre Medizin

Komplementäre Therapieangebote stellen für Patienten eine wichtige Unterstützung dar. Deshalb ist es wichtig einzuschätzen, welche Methoden evidenzbasiert sind, und ob und welche Nebenwirkungen sowie Interaktionen mit Tumorbehandlungen eintreten können.

Yoga kann als Form des körperlichen Trainings eingesetzt werden, um Fatigue zu reduzieren (23). Entscheidend dafür sind intrinsische Motivation und Adhärenz der Patienten. Dennoch bleiben mittel- und langfristige Effekte von Yoga eher fraglich. Sehr meditative Formen sind bei Fatigue eher nicht zu empfehlen.

Für Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (MBSR) wird eine nicht signifikante Verbesserung der Fatigue gezeigt (24).

Eine Metaanalyse von 7 randomisiert-kontrollierten Studien fand keine ausreichende Evidenz für den Einfluss von Akupunktur auf Fatigue-Symptome (25).

Für Coenzym Q10 bzw. L-Carnitin sind die Daten ebenfalls nicht überzeugend (26, 27). Während einer neurotoxischen Therapie ist von der L-Carnitin-Einnahme abzuraten, da sich tumorassoziierte Nebenwirkungen wie Fatigue möglicherweise verschlechtern können (28).

Ob die Supplementation von Ginseng eine Besserung von tumorassozierter Fatigue bewirkt, lässt sich auf Basis der inkonsistenten Studienlage nicht beurteilen. Zwar konnte in einer einarmigen Studie mit geringer Teilnehmeranzahl ($n=30$) hochdosiertes Ginseng (800 mg p.o./d über 29 Tage) Fatigue signifikant reduzieren (29). Jedoch wiesen 2 randomisierte Doppelblindstudien auf eine nicht signifikante Verbesserung der Fatigue hin (30, 31). Vermutlich ist die Dosis entscheidend – erst höhere Dosierungen ab mind. 1.000 mg/d scheinen wirksam zu werden.

Durch die Einnahme von Selen konnten Fatigue und Übelkeit bei Kindern und Jugendlichen mit Leukämie, Lymphomen und soliden Tumoren vermindert werden. Auch nach einjähriger Selen-Supplementation blieb dieser Effekt bestehen (32).

Nachlese

„CME: Eisenmangelanämie: Aktuelle Behandlungsstandards und Empfehlungen für Diagnostik und Therapie“
unter www.med4u.org/16218

„Ernährungstherapeutische Maßnahmen bei Tumorkachexie“
unter www.med4u.org/15854

Besondere Therapiesituationen

Die Studienlage zur Behandlung von Fatigue in besonderen Situationen wie Hochdosistherapie und palliativen Therapiesituationen ist eher gering. Ergebnisse aus aktuellen systematischen Reviews sollen einen Einblick geben. Festzustellen ist, dass körperliche Aktivität sowohl auf physischer als auch psychischer Ebene positive Effekte hervorrufen kann. In einer Metaanalyse von 170 randomisiert-kontrollierten Studien mit stammzelltransplantierten Patienten und Krebspatienten zeigte sich eine signifikante Verminderung von Fatigue-Symptomen durch unterschiedliche Formen körperlicher Aktivität (SMD: -0,49; 95%-KI: -0,60 bis -0,37; p<0,00001) (33). Dabei erzielen aerobe und neuromotorische Übungen größere Effekte als Kraftübungen. In einer palliativen Situation sollte Fatigue nur auf Wunsch des Patienten behandelt werden und wenn eine effektive Behandlungsmethode besteht (34). In einer Metaanalyse wurden 12 Studien (n=535) mit niedrigem Evidenzniveau eingeschlossen, um die Wirksamkeit psychosozialer Interventionen auf Fatigue zu untersuchen (35). Die Fatigue-Symptome wurden nicht signifikant verbessert.

Zusammenfassung und Ausblick

Tumorassoziierte Fatigue hat vielschichtige Facetten und eine multifaktorielle Ätiologie. Ein multimodales Behandlungskonzept wird nach Ausschluss von Differentialdiagnosen bevorzugt. Pharmakotherapie kann eingesetzt werden, jedoch unter genauer Abwägung alternativer Behandlungsmöglichkeiten und ihrer Nebenwirkungen. Positive Ergebnisse in der Behandlung von Fatigue zeigen sich vor allem bei körperlicher Aktivität und einer ausgewogenen Ernährung mit Omega-3-Fettsäuren, hohem Ballaststoff- und niedrigem Fettgehalt. Für die körperliche Aktivität sind moderate Trainingsintensitäten und individuelle Trainingspläne zu bevorzugen. In zukünftigen Studien sollten Fatigue-Subtypen und unterschiedliche Krebsstadien mehr berücksichtigt werden.



Prof. Dr. med. Jutta Hübner
Professorin für Integrative Onkologie

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin II
Am Klinikum 1
07747 Jena

Tel.: 03641/9324256
E-Mail: jutta.huebner@med.uni-jena.de

ABSTRACT

J. Poeck¹, T. Schmidt², C. Keinki¹, J. Hübner¹. ¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Jena, ²Krebszentrum Nord, CCC, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel.

Cancer-related fatigue is one of the most common side effects in malignant disease. There are different types of fatigue, variable duration and intensity. It affects the physical, psychological and cognitive level. Fatigue interferes with daily life of cancer patients, return to work and health-related quality of life. Prior to the initiation of a therapy, differential diagnoses should be ruled out. A multimodal treatment approach should be preferred. As supportive treatment, diet and physical activity can play an important role to improve fatigue. Findings for complementary treatment are inconsistent.

Keywords: *Fatigue, cancer, physical activity, nutrition, complementary medicine*