

Fatigue-Syndrom bei Krebspatienten

Michael Höckel, André Wilmer und Ulrich Jaehde, Bonn

Das Fatigue-Syndrom ist durch eine chronische Erschöpfung gekennzeichnet und neben dem Anorexia-Nausea-Emesis-Syndrom eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen einer Tumortherapie. Die Ursachen und Symptome der Fatigue sind vielfältig. Eine Reihe von nichtmedikamentösen und medikamentösen Maßnahmen können helfen, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Für ein wirksames Management der Fatigue ist ein strukturiertes Vorgehen in einem multiprofessionellen Team notwendig. Nicht zuletzt kann auch der Apotheker in der öffentlichen Apotheke zur Betreuung von Krebspatienten mit Fatigue beitragen.

Bei 70 bis 100 % der Tumorpatienten tritt während und nach der Behandlung ein sogenanntes Fatigue-Syndrom (von französisch *fatigue*: Müdigkeit, Abgeschlagenheit) auf, das durch Müdigkeit, Erschöpfung und Kraftlosigkeit gekennzeichnet ist und unter dem die Betroffenen erheblich leiden. Anders als das normale Ermüdungsgefühl, das man nach Anstrengungen verschiedenster Art verspürt, besteht die Ermüdung beim Fatigue-Syndrom ohne vorherige Anstrengung. Die Empfindung einer extremen Art der körperlichen, emotionalen und geistigen Müdigkeit verschwindet bei Patienten mit Fatigue-Syndrom selbst nach Erholung nicht (**Kasten** „Definition der Fatigue“) [1].

In England und Frankreich wird das Wort „*fatigue*“ auch umgangssprachlich verwendet, während es in Deutschland seit den 90er Jahren im medizinischen Bereich etabliert ist.

Die Ausprägung eines Fatigue-Syndroms wird durch die Dauer, Intensität und Toxizität einer Krebsbehandlung bestimmt. Unter der Therapie nimmt die Müdigkeit fortlaufend zu. Nach Ende der Behandlung hält sie für bis zu drei Monate oder noch länger an. Durch das Fatigue-Syndrom bekommt die Krebserkrankung eine physische, psychische und soziale Dimension, die auch das soziale Umfeld der Patienten betrifft [2]. Dieser Beschwerdenkomplex wird allerdings nicht

immer als Problem erkannt, das ursächlich im Zusammenhang mit der Krebstherapie steht. Die extreme Erschöpfung lässt sich in der Regel nicht auf eine Ursache allein zurückführen: Meist liegen viele Auslöser nebeneinander vor (**Abb. 1**).

Symptomatik und Diagnose

Im Einzelfall ist es oft schwierig, eine Fatigue von normaler Müdigkeit abzugrenzen. Entscheidend ist die Summe der Beschwerden, über die der Betroffene klagt (**Tab. 1**) – unter Berücksichtigung der in **Abbildung 1** dargestellten Zusammenhänge.

Die Patienten können mithilfe von Fragebögen in die Diagnosefindung und Verlaufsbeobachtung einbezogen werden. Hierfür eignen sich krebspezifische Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität, beispielsweise der QLQ-C30-Fragebogen der *European Organization for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC) [5], der eine Fatigue-Skala beinhaltet, die sich aus mehreren Einzelfragen zusammensetzt. Zur Abfrage der Fatigue-Symptomatik gibt es aber auch spezielle Fragebögen, etwa das *Brief Fatigue Inventory* (BFI, siehe unten) [6] oder den deutschsprachigen Müdigkeitsfragebogen von Glaus (*Fatigue Assessment Questionnaire*, FAQ) [7].

Zur Selbsteinschätzung der Patienten sei ferner auf die Diagnosekriterien der US-amerikanischen *Fatigue Coalition* hingewiesen (**Infokasten 1**).

Definition der Fatigue des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [1]

Fatigue ist ein anhaltendes, subjektives Gefühl körperlicher, emotionaler und/oder geistiger Müdigkeit oder Erschöpfung, das durch die Krebserkrankung oder -therapie hervorgerufen wird, nicht proportional zur (unmittelbar) vorausgegangenen Belastung ist und die normale Funktionalität beeinträchtigt.

Michael Höckel, André Wilmer, Prof. Dr. Ulrich Jaehde, Pharmazeutisches Institut, Klinische Pharmazie, Universität Bonn, An der Immenburg 4, 53121 Bonn, E-Mail: u.jaehde@uni-bonn.de

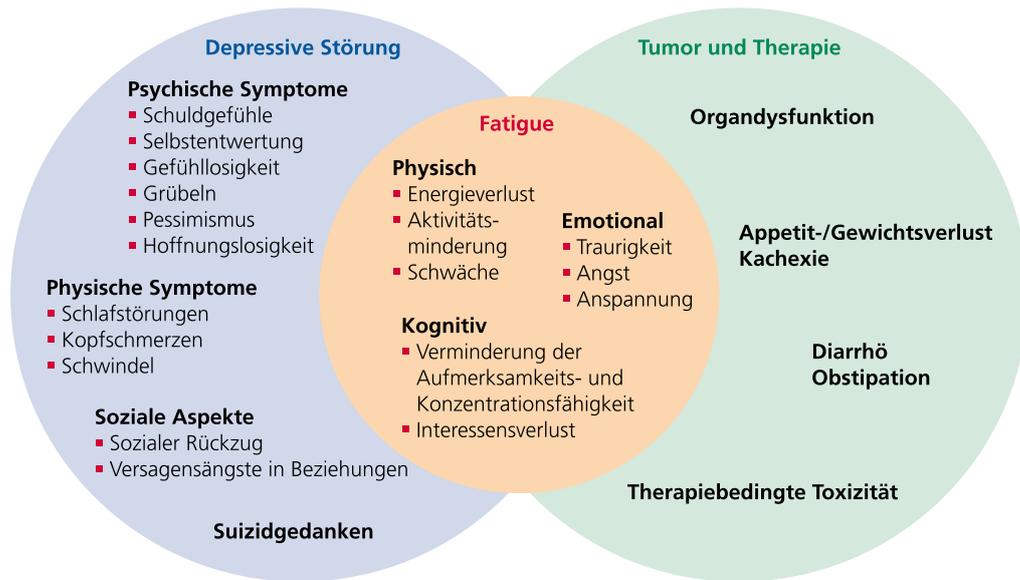


Abb. 1. Ursachen und Symptome des Fatigue-Syndroms [3]

Fatigue-Management

Im Rahmen einer Krebstherapie werden neben dem Tumor viele Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Schmerz erkannt und behandelt – das Fatigue-Syndrom jedoch oft nicht [10]. Fatigue wirkt sich aber negativ auf die Lebensqualität von Krebspatienten aus [11] und die meisten Patienten erwarten eine Behandlung des Fatigue-Syndroms, weil sie sich durch die Beschwerden im Alltag stark eingeschränkt fühlen [10]. Es ist daher wichtig, die Symptome unter Berücksichtigung der Ursachen mit wirksamen Therapieansätzen anzugehen. Dies gelingt nur im multiprofessionellen Team, weshalb man heute von einem „Fatigue-Management“ spricht.

Ziel des Fatigue-Managements ist die Erhaltung oder, falls möglich, eine Verbesserung der Lebensqualität. Da es sich bei der Fatigue um ein multifaktorielles Geschehen handelt, sind die praktischen Empfehlungen hierfür entsprechend komplex und in Form von allgemeingültigen Standards nur schwer zu erfassen.

Für den deutschen Sprachraum liegen zum Thema Fatigue nur einzelne Veröffentlichungen und Empfehlungen vor, aber keine Leitlinien. Für Europa gilt Vergleichbares, es gibt lediglich die Empfehlung der *European Society for Medical*

Tab. 1. Typische Symptome des Fatigue-Syndroms

Müdigkeit
Lustlosigkeit
Schwäche
Verlust der körperlichen Belastbarkeit
Desinteresse und Motivationsverlust
Schlafstörungen
Traurigkeit, Frust oder Reizbarkeit
Seelische Erschöpfung
Angst, nicht wieder gesund zu werden
Konzentrationsstörungen
Verlust des Interesses am Leben
Entfremdung von Freunden und Familie

Oncology (ESMO) zur Anwendung von Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung einer Anämie bei Krebspatienten [12]. Die Deutsche Fatigue Gesellschaft e. V. gibt aber Informationen zur Klinik, Diagnostik, Therapie und Forschung zum Thema Krebs und Fatigue heraus (www.deutsche-fatigue-gesellschaft.de).

Die ausführlichste Therapieempfehlung für das Fatigue-Syndrom ist derzeit die Praxisleitlinie des US-amerikanischen *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), die auf der Homepage des NCCN (www.nccn.org) nach einmaliger Anmeldung in der aktuellen Version kostenfrei abgerufen werden kann [1]. In dieser Leitlinie wird das Fatigue-Management in die Prozesse Screening, Bewertung und Interventionen unterteilt (Abb. 2).

Infokasten 1: Diagnosekriterien der US-amerikanischen Fatigue Coalition [8, 9]

Ein Fatigue-Syndrom liegt vor, wenn mindestens 6 der folgenden 11 Kriterien zutreffen:

- Müdigkeit, Energiemangel oder inadäquat gesteigertes Ruhebedürfnis
- Gefühl der generalisierten Schwäche oder Gliederschwere
- Konzentrationsstörungen
- Mangel an Motivation oder Interesse, den normalen Alltagsaktivitäten 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
- Mehrere Stunden andauerndes Unwohlsein nach körperlicher Anstrengung

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Deutscher Apotheker Verlag

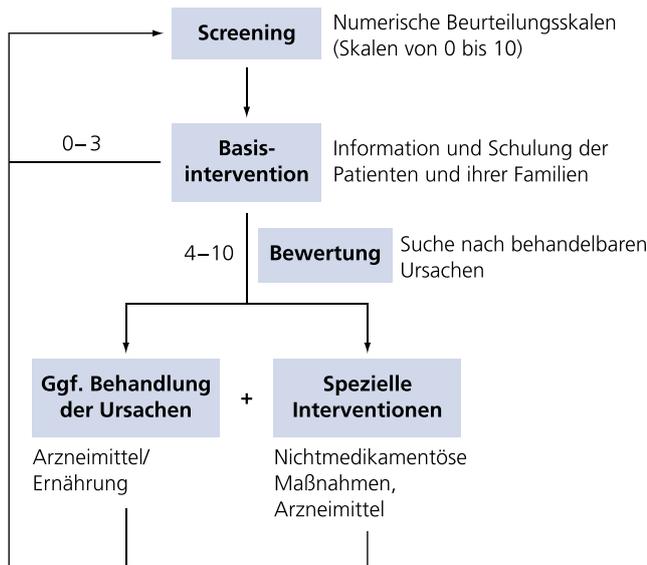


Abb. 2. Management des Fatigue-Syndroms nach NCCN 2012 [1]

Screening. Für ein schnell und einfach durchführbares Screening eignen sich sehr gut *numerische Beurteilungsskalen*, etwa eine Skala von 0 bis 10 mit den Einstufungen 0: keine Fatigue, 1–3: milde Fatigue, 4–6: mäßige und 7–10: schwere Fatigue [13]. Als Beispiel für eine solche Skala ist in **Abbildung 3** ein Ausschnitt aus der deutschen Version des *Brief Fatigue Inventory* dargestellt [14]. Für Kinder und Jugendliche sollten entsprechend angepasste und vereinfachte Skalen verwendet werden. In Fällen, in denen es Patienten schwer fällt, ihren Fatigue-Symptomen einen Zahlenwert zuzuordnen, kann auch die Einteilung allein in mild, mäßig und schwer sinnvoll sein.

Bewertung. Ergibt das Screening eine mäßige bis schwere Fatigue (Werte von 4 bis 10), folgt eine ausführliche Bewertung (*evaluation*) der Symptomatik. Der Fokus sollte hierbei auf den vorliegenden Symptomen, dem Krankheitsstatus, der Art und Dauer der Krebstherapie, möglichen Ursachen der Fatigue sowie der Behandlung dieser zugrunde liegenden Probleme liegen.

Interventionen. Bei den Interventionen unterscheidet man zwischen einer *Basisintervention*, die alle Patienten unabhängig vom Ergebnis des Fatigue-Screenings durchlaufen, und

Infokasten 2: Definitionen der in der NCCN-Leitlinie verwendeten Empfehlungsgrade

- Empfehlungsgrad 1:** hohe Evidenz, innerhalb der Expertengruppe besteht einhelliger Konsens über die Eignung der Intervention
- Empfehlungsgrad 2A:** niedrigere Evidenz, innerhalb der Expertengruppe besteht jedoch einhelliger Konsens über die Eignung der Intervention
- Empfehlungsgrad 2B:** niedrigere Evidenz, innerhalb der Expertengruppe besteht jedoch Konsens über die Eignung der Intervention
- Empfehlungsgrad 3:** unabhängig von der Evidenz besteht innerhalb der Expertengruppe kein Konsens über die Eignung der Intervention

speziellen Interventionen, die ab dem Vorliegen einer mäßigen Fatigue eingesetzt werden (**Tab. 2**). Den verschiedenen Interventionen wird in der NCCN-Leitlinie auf Grundlage der verfügbaren Literatur („Evidenz“) und der klinischen Erfahrung einer Expertengruppe ein Empfehlungsgrad zugeordnet (**Infokasten 2**).

Wenn eine Intervention begonnen wird, folgen in regelmäßigen Abständen *erneute Bewertungen* der Symptomatik (*re-evaluation*, Verlaufskontrolle), die Anlass für eine Anpassung oder ein Wechsel der Intervention sein können.

Basisintervention

Die Basisintervention besteht im Wesentlichen darin, dass die Patienten *informiert* und *geschult* werden. Sie sollte bei allen Krebspatienten durchgeführt werden, auch wenn (noch) keine Fatigue-Symptome vorliegen. Ein wesentlicher Bestandteil der Patientenaufklärung ist der Hinweis, dass Fatigue-Symptome nicht Anzeichen einer Tumorprogression sein müssen. Schon drei aufeinanderfolgende einstündige individuelle Gespräche, in denen die Patienten über Fatigue-Symptome, Selbstmonitoring, das Setzen von Zielen, Planen und Priorisieren von Aktivitäten sowie über Entspannungs- und Zerstreuungsmaßnahmen geschult wurden, mildern die Fatigue und steigern die körperliche Funktionalität [15]. Auch eine

Kreisen Sie die Zahl ein, die aussagt, welche Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) Sie gerade jetzt fühlen:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Müdigkeit										Stärkste vorstellbare Müdigkeit
Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre übliche Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) in den letzten 24 Stunden beschreibt:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Müdigkeit										Stärkste vorstellbare Müdigkeit
Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre stärkste Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) in den letzten 24 Stunden beschreibt:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Müdigkeit										Stärkste vorstellbare Müdigkeit

Abb. 3. Ausschnitt aus der deutschen Version des „Brief Fatigue Inventory“ nach Radbruch et al. [14]

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Deutscher Apotheker Verlag

Tab. 2. Interventionen im Rahmen eines Fatigue-Managements [nach 1]

Basisintervention	Suche nach behandelbaren Ursachen	Spezifische Interventionen	
		Nichtmedikamentös	Medikamentös
Information und Schulung des Patienten über <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue-Symptomatik und Selbstüberwachung • Selbstkontrolle der Fatigue • Haushalten mit den Körperkräften • Prioritätensetzung im Alltag • Einhaltung von Ruhephasen • Vermeidung längerer Schlafphasen am Tag • Entspannung und Zerstreuung 	<ul style="list-style-type: none"> • Depressionen • Schmerzen • Anämie • Schlafstörungen • Mangelernährung • Begleiterkrankungen • Unerwünschte Arzneimittelwirkungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Psychosoziale Betreuung (kognitive Verhaltenstherapie, psychoedukative Behandlung) • Physikalische Therapie (z. B. Massage) • Aktivitätssteigerung und Rehabilitation (Trainingsprogramme) • Schlafhygiene, Verbesserung des Schlafs • Ernährungsberatung und -therapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Psychostimulanzien (z. B. Methylphenidat, Modafinil) • Glucocorticoide (z. B. Prednison, Dexamethason) in der Palliativtherapie • Therapie von Schmerzen, Depressionen und Anämie, falls notwendig • Behandlung von Begleiterkrankungen

individuelle telefonische Beratung zur ausgewogenen Planung von Aktivitäten und Ruhephasen während der Fatigue sowie zur Prioritätensetzung und Delegation von Alltagsaufgaben können zu einer signifikanten Abnahme der Fatigue-Symptomatik führen [16].

In der Praxisleitlinie des NCCN werden Verhaltens- und Schulungstherapien für Krebspatienten mit Fatigue mit dem Empfehlungsgrad 1 bewertet.

Suche nach behandelbaren Ursachen

Ab einer mäßigen Fatigue sollte ausführlich nach behandelbaren Ursachen der Symptomatik gesucht werden.

Depressionen. Die Symptome Müdigkeit und Erschöpfung liegen nicht weit entfernt von den Symptomen einer Depression. Die Diagnose „Krebs“ verursacht bei vielen Patienten Ängste. Bei Patienten mit Niedergeschlagenheit ist es sinnvoll, abzuklären, ob eine Depression vorliegt. Zur ursächlichen Behandlung von Depressionen kommen *Antidepressiva* in Betracht.

Schmerzen. Wie die Behandlung von Depressionen führt auch die adäquate Behandlung von Schmerzen zur Abschwächung von Zeichen der Erschöpfung und Müdigkeit [17]. Durch eine adäquate Schmerztherapie wird der Patient aktiver und ist eher in der Lage, am sozialen Leben teilzunehmen. Zur Behandlung von Schmerzen sollten *Analgetika* nach dem Stufenplan der World Health Organization (WHO) eingesetzt werden.

Anämie. Wenn bei Krebspatienten mit Fatigue eine Anämie vorliegt, vermindert eine *Erythropoetin-Therapie* die Fatigue-Symptome statistisch signifikant [18]. Einige Studien und Metaanalysen deuten jedoch darauf hin, dass die Sterblichkeit unter einer Erythropoetin-Therapie erhöht ist, insbesondere wenn die Hämoglobinkonzentration über 12 g/dl liegt [19–21]. Unter einer Therapie mit Erythropoetin sollten deshalb die Hämoglobinwerte engmaschig überwacht werden. Bei Vorliegen einer Anämie sind alternativ auch eine besondere *Ernährung*, eine Substitution von *Eisen* oder eine *Bluttransfusion* in Betracht zu ziehen [8, 17].

Andere behandelbare Ursachen und Komorbidität. Eine Fatigue kann ferner durch Schlafstörungen, eine Mangelernährung (bedingt durch Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Mukositis, Diarrhö oder Obstipation) bzw. eine Tumorkachexie bedingt sein oder verstärkt werden (**Glossar**) [22].

Andere behandlungsbedürftige Erkrankungen sind Stoffwechselerkrankungen wie ein Diabetes mellitus oder eine Schilddrüsendysfunktion. Die für die Behandlung dieser Erkrankungen erforderlichen Arzneimittel sowie deren Dosierungen sollten sorgfältig ausgewählt werden, damit die Fatigue-Symptome durch die Therapie der Komorbidität nicht weiter verstärkt werden.

Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Wenn die Fatigue nicht auf Erkrankungen zurückgeführt werden kann, die eine medikamentöse Behandlung erfordern, kommt den nichtmedikamentösen Maßnahmen eine besondere Bedeutung zu. Hierzu zählen Patientenschulungen bezüglich Schlafverhalten (Schlafhygiene), Bewegung und Ernährung, die im Idealfall praktische Übungen beinhalten. Einen anderen Schwerpunkt bilden psychoedukative Schulungen zur Verbesserung der Krankheitsverarbeitung [2]. Der Nutzen der meisten nichtmedikamentösen Maßnahmen ist durch Studien gut belegt.

Glossar

Anorexie: Appetitlosigkeit

Mukositis: Entzündung der Schleimhaut, vor allem im Mund und Magen-/Darmtrakt mit Durchfall (Diarrhö), Geschmacksveränderungen, Rötungen, nässenden, offenen und blutenden Stellen sowie damit verbundenen Schmerzen und reduzierter Nahrungsaufnahme

Tumorkachexie: Besondere Form der Mangelernährung bei Krebspatienten, bedingt durch die Tumorerkrankung und entzündliche Prozesse im Körper, charakterisiert durch starke Abmagerung (Auszehrung) der Patienten mit ungünstiger Prognose

Psychoedukative Schulungen: Schulungen zum besseren Verständnis und Umgang mit der Krankheit und den Symptomen

Kognitive Verhaltenstherapie: Psychologische Beeinflussung von Vorstellung und Gedanken oder das Erlernen von Strategien zur Beeinflussung einer negativen Denkweise hin zu einer positiven Sicht, um belastende Situationen besser bewältigen zu können

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Deutscher Apotheker Verlag

Psychosoziale Betreuung. Einen guten Überblick über Studien zu psychosozialen Interventionen zur Abmilderung einer Fatigue gibt ein Cochrane-Review von 2009 [23]. Die 27 untersuchten Interventionen reichen von allgemeinen Maßnahmen zur Beeinflussung von Depressionen, Angstzuständen, Stimmungsschwankungen, Schmerz und Stress bis hin zu speziellen Interventionen für die Fatigue-Symptomatik, etwa einer kognitiven Verhaltenstherapie (**Glossar**) oder Psychotherapie. Hiervon sind *kognitive Verhaltenstherapien* sowie *schulende Therapien speziell für Fatigue* besonders wirksam, sie werden in der NCCN-Leitlinie mit dem Empfehlungsgrad I bewertet [23–25].

Physikalische Therapie. Aus dem Bereich der physikalischen Therapien liegt insbesondere für eine Behandlung mit *Massagen* eine hohe Evidenz für positive Auswirkungen auf die Fatigue-Symptomatik vor. Dies gilt sowohl für klassische (schwedische) als auch für Healing- oder Light-Touch-Massagen (Energieschöpfung und Symptomkontrolle durch Berührungen mit der Hand). Durch diese Massagen wurde bei Fatigue-Patienten ein Zustand der Entspannung mit erniedrigter Atmungs- und Herzfrequenz sowie niedrigerem systolischen und diastolischen Blutdruck erreicht. Diese Entspannung wirkt sich vermutlich positiv auf die physikalische und emotionale Dimension des Fatigue-Syndroms aus [26, 27]. Die Fatigue-Symptome können durch Massagen schnell, aber auch anhaltend abgeschwächt werden, insbesondere während einer Chemotherapie.

Auch *Akupunktur* kann einen positiven Einfluss auf die Fatigue haben [28], es fehlen jedoch größere Studien, die diese Wirkung belegen.

Aktivitätssteigerung. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl an Studien durchgeführt, in denen die Auswirkungen von *körperlichem Training* auf die Schwere der Fatigue-Symptomatik untersucht wurde – mit überwiegend vielversprechenden Ergebnissen [29–33]. Die in den Studien eingesetzten Interventionen waren äußerst vielfältig und reichten von Aerobic-Übungen, Beweglichkeitsübungen und Yoga über Ausdauertraining bis hin zu Krafttraining. Die Intensität, Häufigkeit und Dauer der Übungen variierte in den Untersuchungen sehr stark von zweimal wöchentlich bis täglich und von 10 bis 75 Minuten [34].

Zu diesem Thema gibt es ferner einige Metaanalysen [25, 35–39]. In eine aktuelle und umfangreiche Metaanalyse zu körperlichem Training bei Fatigue wurden 44 randomisierte kontrollierte Studien mit unterschiedlichen Tumorentitäten und Patientenkollektiven eingeschlossen. Sie ergab, dass körperliches Training gut geeignet ist, um die Fatigue-Symptomatik bei Krebspatienten abzumildern. Diese Wirkung wurde vor allem bei Patienten mit Brust- oder Prostatakrebs nachgewiesen. Für andere Tumorentitäten (z. B. kolorektales Karzinom, Leukämie) liegen weniger Daten vor. Die wirksamste Trainingsmethode zur Minderung der Fatigue war *Krafttraining*, das auf einen Muskelaufbau abzielte. Von diesem Training hatten vor allem ältere Krebspatienten einen Nutzen [39]. In der NCCN-Leitlinie wird körperliches Training zur Behandlung des Fatigue-Syndroms mit dem Empfehlungsgrad I bewertet.

Medikamentöse Maßnahmen

Als symptomatische medikamentöse Therapie der Fatigue werden zurzeit Psychostimulanzien, Gestagene und Antidepressiva untersucht. Diese Arzneimittel sind in Deutschland noch nicht für die Behandlung der Fatigue zugelassen [8].

Psychostimulanzien. Zum Einfluss von *Methylphenidat* (z. B. Ritalin®) auf Fatigue liegen bereits einige Studien vor, jedoch mit unterschiedlichen Ergebnissen [40–44]. In der bisher größten randomisierten kontrollierten Studie zu Methylphenidat bei Fatigue, in der 154 Krebspatienten über acht Wochen mit Dexmethylphenidat (maximal 50 mg/Tag) oder Placebo behandelt wurden, wurde in der Interventionsgruppe ein klinisch relevanter Rückgang der Fatigue gegenüber dem Ausgangswert [44]. Auch das Psychostimulans *Modafinil* (Vigil®), das in Deutschland zur Behandlung der Narkolepsie zugelassen ist, wurde hinsichtlich seiner Wirkung auf die Fatigue-Symptomatik untersucht: Die Wirkung von Modafinil auf die Symptome unterschied sich jedoch nur bei Patienten mit schwerer Fatigue signifikant von Placebo [45].

Eine Metaanalyse ergab eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der Fatigue durch Psychostimulanzien gegenüber Placebo; signifikante Unterschiede bezüglich unerwünschter Ereignisse wurden dabei nicht gefunden. Bei der Mehrzahl der eingeschlossenen Studien wurden allerdings zu wenige Patienten eingeschlossen und die Studien waren sehr heterogen [18, 46].

In der NCCN-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass die Anwendung von Psychostimulanzien bei Fatigue bisher nur experimentellen Charakter hat, sie sollten deshalb nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Die Therapie mit Psychostimulanzien war bisher vor allem bei Patienten mit lang andauernder Erschöpfung ohne weitere schwerwiegende Erkrankungen von Nutzen [8].

Gestagene. Bei palliativ behandelten Krebspatienten mit Fatigue-Syndrom wurden bisher die Gestagene *Megestrolacetat* (Megestat®) und *Medroxyprogesteronacetat* (z. B. MPA Hexal®) untersucht [47–50]; die Ergebnisse dieser Studien sind allerdings sehr heterogen. Eine Metaanalyse mit den gepoolten Daten von insgesamt 587 Krebspatienten ergab keine Überlegenheit der Gestagene im Vergleich zu Placebo [18].

Antidepressiva. Die Wirksamkeit des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers *Paroxetin* (z. B. Seroxat®) wurde in zwei doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien bei Krebspatienten mit Fatigue-Syndrom untersucht. Durch Paroxetin wurden zwar die Symptome einer Depression vermindert, aber weder in den einzelnen Studien noch in der gepoolten Metaanalyse konnte eine signifikante Verbesserung der Fatigue-Symptomatik gezeigt werden [18, 51, 52].

Anpassung des Fatigue-Managements an die Therapiephase

Die in den vorangegangenen Abschnitten genannten Maßnahmen werden in erster Linie empfohlen bei Patienten, die gerade eine Tumorthherapie erhalten.

Bei Patienten, die sich in der *Nachbehandlungsphase* (*post-treatment*) befinden, werden außerdem eine unterstützende

Behandlung zur besseren Krankheitsverarbeitung (z. B. durch das Führen eines Tagebuchs, Seelsorge oder Selbsthilfegruppen) sowie Verhaltenstherapien für einen besseren Schlaf mit dem Empfehlungsgrad 1 bewertet. Physikalisch basierte Therapien wie Massagen werden dagegen in dieser Situation nicht empfohlen.

In der *palliativen Situation* sind die Behandlungsmaßnahmen begrenzt. Eine vorsichtige Verbesserung der Aktivität unter Berücksichtigung von Risikofaktoren wie dem Sturzrisiko sowie psychosoziale Interventionen können in Erwägung gezogen werden (beides Empfehlungsgrad 2A). Zusätzlich können Glucocorticoide wie Prednison (z. B. Decortin®) oder Dexamethason (z. B. Fortecortin®) in Betracht gezogen werden [1].

Hilfsmittel für die pharmazeutische Betreuung

Das Fatigue-Syndrom erfordert wegen der physischen, psychischen und sozialen Dimension multiprofessionelle Therapieansätze. Die Betroffenen sollten Strategien erlernen und anwenden, die das Leben mit Erschöpfung und Müdigkeit erleichtern. Apotheker können sie hierbei unterstützen. Für die Beratung und pharmazeutische Betreuung der Patienten in der öffentlichen Apotheke eignet sich ein Stufenkonzept, das im Folgenden erläutert wird (**Abb. 4**).

Stufe 1

Da informierte Patienten eine Fatigue selbst frühzeitig erkennen und Lösungsstrategien entwickeln können, ist es sinnvoll, Krebspatienten in der Apotheke zunächst über ihre Therapie sowie Fatigue und andere häufig auftretende Nebenwirkungen aufzuklären. Die Beratung zu diesen Themen kann durch Zuhilfenahme von *Ratgebern* wie dem Blauen Ratgeber Nr. 51 der Deutschen Krebshilfe e. V. [4] unterstützt werden. Diese Broschüre zu Fatigue und chronischer Müdigkeit bei Krebs wurde in Zusammenarbeit mit der Deutschen Fatigue Gesellschaft e. V. erarbeitet und kann auf der Internetseite der Deutschen Krebshilfe kostenlos bestellt oder heruntergeladen werden (www.krebshilfe.de/blau-ratgeber.html). Ein *Informationsblatt* zur Unterstützung der patientenbezogenen Beratung und Betreuung mit konkreten Hinweisen ist

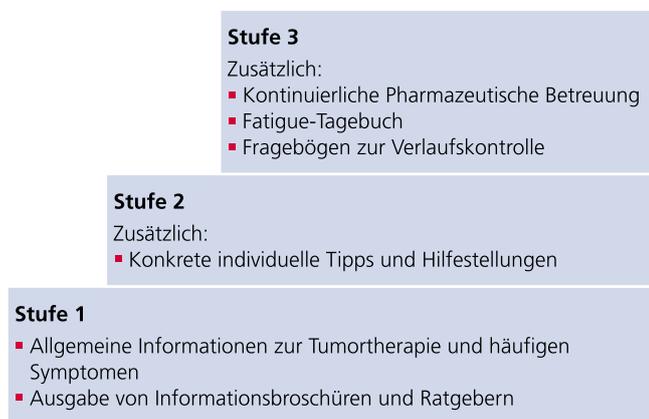


Abb. 4. Stufenkonzept zur pharmazeutischen Betreuung von Krebspatienten mit Fatigue-Syndrom

Tab. 3. Anregungen für individuelle Hilfestellungen für Patienten mit Fatigue-Syndrom [53]

Hinweis auf Selbsthilfe-/Gesprächsgruppen
Einordnung der Beschwerden
Hinweis auf Physio- und Ergotherapeuten
Empfehlung von regelmäßigen Spaziergängen an der frischen Luft
Empfehlung von leichter sportlicher Betätigung zur Bewegung größerer Muskelgruppen, angepasst an das persönliche Leistungsniveau
Hinweis an den Betroffenen oder die betreuende Person, dass empfohlen wird, den Tag in Ruhe- und Aktivitätszeiten einzuteilen
Beispielhafte Unterstützung des Patienten in der Auswahl der persönlichen Verrichtung wichtiger Dinge, in der Vereinfachung von Tätigkeiten und in der Einhaltung von Ruhephasen
Information über Möglichkeiten der Behandlung von Schlafstörungen
Erläuterung einer ausgewogenen, dem persönlichen Bedarf angepassten Ernährung, um einem bestehenden Nährstoffmangel entgegenzuwirken

auch auf der Homepage der MMP unter „Archiv“ → „Downloads“ abrufbar.

Stufe 2

Apotheker in der öffentlichen Apotheke kennen gewöhnlich ihre Stammkunden und oft auch deren soziales Umfeld, etwa die Angehörigen des Patienten.

Vor diesem Hintergrund können sie einem Patienten mit Fatigue-Syndrom konkrete, auf ihn *persönlich zugeschnittene Tipps* geben und dabei sogar die Bezugspersonen des Patienten einbeziehen. So können sie einem Patienten empfehlen, regelmäßig mit seiner Partnerin spazieren zu gehen (**Tab. 3**).

Stufe 3

Besonders engagierte Apotheken können auf einer dritten Stufe eine *kontinuierliche pharmazeutische Betreuung* für Krebspatienten mit Fatigue-Syndrom anbieten. Hierfür stehen verschiedene Hilfsmittel zur Verfügung.

Um den Schweregrad der Fatigue über den Verlauf der Therapie hinweg zu überwachen, eignen sich standardisierte *Fragebögen* wie der bereits erwähnte Müdigkeitsfragebogen von Glaus [7]. Dieser Fragebogen kann von der Homepage des Tumor- und Brustzentrums St. Gallen kostenlos heruntergeladen werden (**Kasten** „Links zum Thema“).

Zusätzlich oder alternativ können *Fatigue-Tagebücher* an die Patienten ausgegeben und zu einem späteren Zeitpunkt mit ihnen zusammen in der Apotheke ausgewertet werden. Ein Fatigue-Tagebuch, das ausgedruckt oder kopiert werden kann, ist zum Beispiel in dem erwähnten Blauen Ratgeber der Deutschen Krebshilfe e. V. enthalten [3]. Fatigue-Tagebücher können den Patienten helfen, ihren Tagesablauf zu verbessern und Tageszeiten mit besonders viel oder wenig Energie zu ermitteln [4].

Fazit

Das Fatigue-Syndrom ist ein vielschichtiger Symptomenkomplex, dem viele verschiedene Ursachen zugrunde liegen

können. Die Betreuung betroffener Krebspatienten sollte stets multiprofessionell und nach einem strukturierten Ablauf, etwa dem Fatigue-Management nach der NCCN-Leitlinie, erfolgen. Alle, auch noch nicht betroffene Krebspatienten sollten über die Fatigue-Symptomatik aufgeklärt und geschult werden.

Als nichtmedikamentöse Maßnahmen haben sich vor allem die Aktivitätssteigerung durch körperliches Training sowie psychosoziale und psychoedukative Interventionen als wirksam herausgestellt. Medikamentös können Fatigue-verstärkende Krankheitszustände wie Anämie, Depressionen und Schmerzen therapiert werden. Die symptomatische Behandlung mit Psychostimulanzien sollte nur Mittel der letzten Wahl sein. Es ist sinnvoll, dass Apotheken betroffenen Patienten eine umfassende Betreuung und Begleitung über die gesamte Therapie anbieten.

Fatigue in cancer patients

Fatigue is characterized by persistent tiredness or exhaustion and besides the anorexia-nausea-emetis syndrome one of the most frequent adverse events of cancer treatment. There is a large variety of causes and symptoms. Various non-pharmacologic and pharmacologic interventions can help to ameliorate the symptoms and to improve patient's quality of life. For the effective management of fatigue a systematic approach of the multiprofessional team is required. Last but not least, the pharmacist can contribute to support cancer patients suffering from fatigue.

Literatur

1. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology – cancer-related fatigue, 2012 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, Zugriff am 19.02.2012).
2. Ruffer JU, Flechtner H. Fatigue – Diagnostik, klinische Implikationen und Therapie. *Onkologie* 2006;121:36–40.
3. Reuter K, Härter M. The concepts of fatigue and depression in cancer. *Eur J Cancer Care* 2004;13:127–34.
4. Deutsche Krebshilfe e.V. Fatigue – Chronische Müdigkeit bei Krebs, 2010 (http://www.krebshilfe.de/fileadmin/Inhalte/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/051_fatigue.pdf, Zugriff am 12.4.2012).
5. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, 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;855:365–76.
6. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999;855:1186–96.
7. Glaus A, Müller S. Messung der Müdigkeit bei Krebskranken im deutschen Sprachraum: Die Entwicklung des Fatigue Assessment Questionnaires. *Pflege* 2001;143:161–70.
8. Ruffer JU, Schwarz R. Tumor-Erschöpfungssyndrom (Fatigue). In: Feyer P (Hrsg.). Supportivtherapie in der Onkologie. München: Urban & Vogel, 2009:188–95.
9. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001;1914:3385–91.
10. Feyer P. Fatigue – ein neues therapeutisches Problem in der Onkologie. *Im Focus Onkologie* 2001;7:59.
11. Waltzman RJ, Capo G. Cancer-related anemia, fatigue, and quality of life. *Oncology Special Edition* 2005;8:51–5.
12. Schrijvers D, Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v244.
13. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients. *Cancer* 1999;855:1186–96.
14. Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Everts J, et al. Validation of the German version of the Brief Fatigue Inventory. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:449–58.

Links zum Thema

www.deutsche-fatigue-gesellschaft.de
Deutsche Fatigue Gesellschaft e.V.

www.inkanet.de
Informationsnetz für Krebspatienten und Angehörige

www.krebshilfe.de/blauer-ratgeber.html
Blauer Ratgeber zum Thema Fatigue

www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#supportive
Praxis-Leitlinie des NCCN zum Fatigue-Management [1]

<http://www.zetup.ch/dynasite.cfm?dsid=95408>
Homepage des Tumor- und Brustzentrums St. Gallen:
Download des Müdigkeitsfragebogens Fatigue Assessment Questionnaire (FAP) von Glaus [7]

15. Armes J, Chalder T, Addington-Hall J, Richardson A, et al. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of a brief, behaviorally oriented intervention for cancer-related fatigue. *Cancer* 2007;1106:1385–95.
16. Barsevick AM, Dudley W, Beck S, Sweeney C, et al. A randomized clinical trial of energy conservation for patients with cancer-related fatigue. *Cancer* 2004;1006:1302–10.
17. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999;41:1–10.
18. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, et al. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(7):CD006704.
19. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255–60.
20. Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007;25:1027–32.
21. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373:1532–42.
22. Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, Palesh OG, et al. Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist* 2007;12(Suppl 1):35–42.
23. Goedendorp MM, Gielissen MFM, Verhagen CA, Bleijenberg G, et al. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD006953.
24. Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST, Small BJ. Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol* 2007;266:660–7.
25. Duijts SFA, Faber MM, Oldenburg HSA, van Beurden M, et al. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors – a meta-analysis. *Psychooncology* 2011;202:115–26.
26. Post-White J, Kinney ME, Savik K, Gau JB, et al. Therapeutic massage and healing touch improve symptoms in cancer. *Integr Cancer Ther* 2003;24:332–44.
27. Cassileth BR, Vickers AJ. Massage therapy for symptom control: outcome study at a major cancer center. *J Pain Symptom Manage* 2004;283:244–9.
28. Sood A, Barton DL, Bauer BA, Loprinzi CL. A critical review of complementary therapies for cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther* 2007;61:8–13.
29. Segal RJ. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;219:1653–9.
30. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Sigal RJ, et al. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;273:344–51.

31. Galvao DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:340–7.
32. Mutrie N, Campbell AM, Whyte F, McConnachie A, et al. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334:517.
33. Mock V, Frangakis C, Davidson NE, Ropka ME, et al. Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: A randomized controlled trial. *Psychooncology* 2005;14:464–77.
34. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD006145.
35. Schmitz KH, Holtzman J, Courneya KS. Controlled physical activity trials in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1588–95.
36. Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: A systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull* 2008;134:700–41.
37. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, et al. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2010;42:87–100.
38. Velthuis M, Agasi-Idenburg S, Aufdemkampe G, Wittink H. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol* 2010;22:208–21.
39. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, et al. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:123–33.
40. Schwartz AL, Thompson JA, Masood N. Interferon-induced fatigue in patients with melanoma: A pilot study of exercise and methylphenidate. *Oncol Nurs Forum* 2002;29:7:E85.
41. Butler JM, Case LD, Atkins J, Frizzell B, et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled prospective randomized clinical trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:5:1496–501.
42. Mar Fan HG, Clemons M, Xu W, Chemerynsky I, et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2008;16:5:777–83.
43. Moraska AR, Sood A, Dakhil SR, Sloan JA, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 Trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3673–9.
44. Lower EE, Fleishman S, Cooper A, Zeldis J, et al. Efficacy of dexmethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:5:650–62.
45. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler C, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy. *Cancer* 2010;116:3:3513–20.
46. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, et al. Psychostimulants for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:4:761–7.
47. Bruera E, Ernst S, Hagen N, et al. Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: a randomized, double-blind, crossover study. *Cancer Prev Control* 1998;2:74–8.
48. De Conno F, Martini C, Zecca E, Balzarini A, et al. Megestrol acetate for anorexia in patients with far-advanced cancer: a double-blind controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 1998;34:1705–9.
49. Simons JP, Aaronson NK, Vansteenkiste JF, et al. Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight, and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer: a placebo-controlled multicenter study. *Clin Oncol* 1996;14:1077–84.
50. Westman G, Bergman B, Albertsson M, et al. Megestrol acetate in advanced, progressive, hormone-insensitive cancer. Effects on the quality of life: a placebo-controlled, randomised, multicentre trial. *Eur J Cancer* 1999;35:5:586–95.
51. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: A randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 2003;21:4635–41.
52. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, et al. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:243–9.
53. Höckel M, Heckl U, Nagel G. *Der Krebs-Patient in der Apotheke*. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2003.

Das MMP-Angebot im Internet:<http://www.medmopharm.de>

Inhaltsverzeichnisse – Volltextsuche – Links zum Thema – Termine – Zertifizierte Fortbildung