

4 Tumorassoziierte Fatigue bei Erwachsenen mit hämatologischen Systemerkrankungen

Teresa V. Halbsguth, Andreas Mumm

Die Gruppe der hämatologischen Systemerkrankungen umfasst ein heterogenes Krankheitsspektrum, welches deutliche Unterschiede im Erkrankungsalter, den verwendeten Therapien und der Prognose aufweist. Jedoch führten neue chemo- und strahlentherapeutische Behandlungsmöglichkeiten, die Einführung von Antikörpertherapien wie auch die Etablierung der autologen und allogenen Stammzelltransplantation zu einer deutlichen Verbesserung der Tumorkontrolle und der Überlebenschancen.

So hat die Zahl der Patienten, die entweder mit einer kontrollierten hämatologischen Systemerkrankung leben oder diese überleben, in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Dies ermöglichte erstmals die Erfassung von ausgelösten Folgeschäden. Insbesondere bei Lymphompatienten konnte so die tumorassoziierte Fatigue als relevantes Thema identifiziert werden (Borchmann et al. 2010, Ganz et al. 2003, Jensen et al. 2013, Ruffer et al. 2003, Wang et al. 2002). Doch auch bei anderen malignen hämatologischen Systemerkrankungen wird das Thema der tumorassoziierten Fatigue zunehmend ernst genommen und gewinnt an Aufmerksamkeit.

4.1 Patienten mit Hodgkin-Lymphom

Beim Hodgkin-Lymphom handelt es sich um eine vergleichsweise seltene Erkrankung, die ihren Erkrankungsgipfel im Alter zwischen 20 und 30 Jahren aufweist und somit überwie-

gend junge Erwachsene in einer entscheidenden Lebensphase betrifft. Hinzu kommt eine sehr gute Langzeitprognose mit 5-Jahres-Überlebensraten von über 90 % selbst in fortgeschrittenen Stadien (Borchmann et al. 2011). Dies erklärt das große wissenschaftliche Interesse an der tumorbedingten Fatigue in diesem Kollektiv. Bereits in den 1980er-Jahren konnten Fobair et al. (1986) in ihrer Befragung von 403 Überlebenden eines Hodgkin-Lymphoms feststellen, dass 37 % einen dauerhaften Energiemangel verspürten. In nachfolgenden Studien wurde zunehmend der Begriff der Fatigue eingeführt (Bloom et al. 1993, Flechtner et al. 1998, Ganz et al. 2003, Joly et al. 1996, Loge et al. 1999, Ruffer et al. 2003). Die Verwendung von verschiedenen Definitionen, Messinstrumenten und Grenzwerten sowie unterschiedliche Messzeitpunkte erschweren jedoch die Vergleichbarkeit der Studien bis heute.

Analysiert man die vorhandenen Daten unter Beachtung dieser Einschränkungen, können dennoch wichtige Informationen gewonnen werden.

Merke

Bei einer relevanten Gruppe von Patienten (ca. 20 %) besteht die Fatigue bereits vor Beginn der Therapie. Doch auch unter und nach der Therapie kann Fatigue entstehen und über lange Zeiträume als relevantes Problem beobachtet werden (Borchmann et al. 2010, Heutte et al. 2009, Hjerstad et al. 2005).

In der Literatur wird über erhöhte Fatigue-Werte bis zu Jahrzehnten nach Erstdiagnose und Therapie berichtet (Borchmann et al. 2010, Ganz et al. 2003, Heutte et al. 2009, Hjermsstad et al. 2005, Kornblith et al. 1992, Loge et al. 1999, Ng et al. 2005, Ruffer et al. 2003). Die Angaben zur Häufigkeit variieren dabei zwischen 12 und 52 % (Borchmann et al. 2010, Heutte et al. 2009). Doch auch eine Erholung von der Fatigue ist möglich.

Vor allem die ersten 2 Jahre nach Therapie scheinen für den Verlauf der Fatigue eine entscheidende Phase zu sein. Dies ergibt sich aus der Arbeit von Heutte et al. (2009), die 2 666 Fragebögen von insgesamt 935 Patienten mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 90 Monaten auswerteten. Hier hatte die Fatigue in den ersten 21 Monaten nach Therapie einen Einfluss auf den weiteren Verlauf der Fatigue. Die nachfolgenden Messzeitpunkte erbrachten im Mittel keinen signifikanten Unterschied mehr, wenn sie mit den Messungen zum Zeitpunkt 15–21 Monate verglichen wurden (Heutte et al. 2009).

In scheinbarem Widerspruch zu dieser Aussage stehen Ergebnisse von Mols und Kollegen. Diese verglichen eine Kohorte von Hodgkin-Patienten, die bereits 5–9 Jahre ihre Erstdiagnose überlebten, sowohl mit der Normalbevölkerung als auch mit einer Gruppe von Patienten, deren Hodgkin-Diagnose bereits 10–15 Jahre zurücklag. Interessanterweise wurden für die Gruppe mit 5–9 Jahren Nachbeobachtungszeit signifikant höhere Fatigue-Werte im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen festgestellt. Dagegen wies die Gruppe mit 10–15 Jahren Nachbeobachtungszeit keinen signifikanten Unterschied zur Normalbevölkerung auf (Mols et al. 2006). Es bleibt aber zu beachten, dass es sich bei dieser Studie um eine Querschnittsanalyse handelte und keine individuellen Ausgangswerte verwendet wurden.

Dies trifft auch auf die 2003 von Gil-Fernandez und Kollegen publizierte Untersuchung

zu, die bei einem Vergleich der Normalbevölkerung mit 46 spanischen Langzeitüberlebenden einer Hodgkin-Erkrankung bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,6 Jahren keinen signifikanten Unterschied der Fatigue-Werte feststellen konnten (Gil-Fernandez et al. 2003). Ein differenziertes Bild der Fatigue zeigten Hjermsstad et al. (2005) auf. Sie untersuchten insgesamt 476 Patienten im Hinblick auf tumorassoziierte Fatigue. Für 280 Patienten aus dieser Gruppe lagen Vorwerte aus einer 8 Jahre zuvor durchgeführten Studie vor. Die Autoren konnten nachweisen, dass von diesen 280 Patienten 35 seit 8 Jahren persistierend unter Fatigue litten, 43 hatten erst innerhalb der letzten 8 Jahre Beschwerden entwickelt und bei 35 Patienten hatten sich die Fatigue-Werte erholt. 167 Patienten litten zu keinem beobachteten Zeitpunkt unter Fatigue. Insgesamt erfüllten 30 % die von den Autoren geforderten Kriterien der chronischen Fatigue. In der zum Vergleich herangezogenen Normalbevölkerung lag der Anteil bei 11 %. Die berechnete Odds Ratio wurde mit 3,6 angegeben (Hjermsstad et al. 2005).

Doch auch zu dieser Untersuchung müssen relevante Einschränkungen angemerkt werden. So wurden neben krankheitsfreien Überlebenden auch Patienten im Rezidiv wie auch Patienten nach Hochdosistherapie eingeschlossen. Ferner verfügten die Autoren nicht über Basiswerte vor Beginn der Erstlinientherapie. Jedoch machen diese Daten die Bedeutung des Themas zu allen Zeiten der Erkrankung und Nachsorge deutlich.

Fallbeispiel

Ein 30-jähriger Mann wird zunächst aufgrund eines deutlichen Leistungsknicks, B-Symptomatik und Reizhusten bei seinem Hausarzt vorgestellt. Bereits hier berichtet der Patient, sich häufig stark erschöpft zu fühlen. Arbeiten, die ihn früher keinerlei Anstrengung gekostet hät-

ten, würden derzeit zu einem starken Gefühl der Schwäche und Abgeschlagenheit führen. Er müsse mehrmals am Tag seine Tätigkeiten unterbrechen, um wieder zu Kraft zu kommen. Außerdem habe er deutliche Konzentrationsstörungen.

In der weiteren Diagnostik wird ein Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium festgestellt. Im Rahmen der eingeleiteten intensiven Chemotherapie ergibt sich eine weitere Verschlechterung der Symptomatik. Nach einer notwendigen Bestrahlung des Mediastinums gibt der Patient zunächst eine leichte Besserung des Schwächegefühls und der Mattigkeit an. Auch ließen die Konzentrationsstörungen etwas nach. Er leide aber immer noch unter deutlichem Kribbeln in Händen und Füßen.

Fünf Jahre nach Abschluss der Hodgkin-Lymphom-Behandlung berichtet der Patient noch immer an einem Mangel an Energie zu leiden. In seinem früheren Beruf könne er nicht mehr vollzeitig tätig sein, da er dazu keine Kraft habe und er sich nicht so lange konzentrieren könne. Auch Familie und Freunde würden sich zunehmend beschweren, dass er nach so langer Zeit noch immer nicht wie früher am Familienleben und gemeinsamen Aktivitäten teilnehmen könne.

Fatigue kann sich sowohl in geistiger, körperlicher wie auch seelischer Erschöpfung widerspiegeln und als reduzierte Motivation oder Aktivität ausdrücken. Sie nimmt so auch Einfluss auf die sozialen und beruflichen Beziehungen (Fobair et al. 1986, Halbsguth et al. 2012, Heutte et al. 2009, Hjermstad et al. 2006). Generell kann sie zu einer Beeinträchtigung aller Domänen der Lebensqualität führen.

Merke

Fatigue stellt ein Risiko im Hinblick auf das Überleben dar. So konnte ein Fatigue-Wert von mehr als 50 Punkten vor Therapie als Risikofaktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden (Borchmann et al. 2010).

Doch welche Risikofaktoren sind für die Fatigue von entscheidender Bedeutung? Aktuell verdichten sich die Hinweise, dass Tumorstadium und Krankheitsaktivität besonderen Einfluss auf die Entstehung und den Langzeitverlauf der Fatigue haben (Borchmann et al. 2010, Fobair et al. 1986, Heutte et al. 2009, Loge et al. 1999, Ruffer et al. 2003). Vor allem die Fatigue bei Baseline wird durch diese Faktoren mit bestimmt, die ihrerseits als wichtiger Prädiktor für den Langzeitverlauf zu sehen ist (Borchmann et al. 2010). Auch höheres Alter muss als relevanter Parameter beachtet werden (Borchmann et al. 2010, Fobair et al. 1986, Heutte et al. 2009, Hjermstad et al. 2005).

Dagegen sind die Daten zum Geschlecht bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom nicht einheitlich. Zwei große Studien, die die gleichen Messinstrumente zur Erfassung von Fatigue benutzten, kommen hier zu unterschiedlichen Ergebnissen. So fanden Heutte et al. (2009), dass eher männliche Langzeitüberlebende betroffen waren. Dagegen erbrachte die Analyse von Borchmann et al. (2010), dass weibliches Geschlecht mit einem höheren Fatigue-Risiko vor Beginn der Therapie verbunden war.

Des Weiteren werden bei Hodgkin-Patienten negative Einflüsse durch Begleiterkrankungen wie kardiale oder pulmonale Störungen, aber auch durch Nikotinabusus berichtet (Knobel et al. 2001, Ng et al. 2005, Ruffer et al. 2003). Außerdem wurde eine Anämie häufig mit dem Vorliegen von Fatigue in Verbindung gebracht und eine Behandlung mit Erythropoetin als möglicher Behandlungsansatz diskutiert (Minton et al. 2008). Eine jüngst veröffentlichte Studie zeigte jedoch, dass im randomisierten Vergleich zwischen einer Erythropoetin-Behandlung und Placebo zwar eine signifikante Reduktion des Transfusionsbedarfs erreicht werden konnte, sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der gemessenen Fatigue zeigte (Engert et al. 2010).