

FATIGUE

Dr. Irene Fischer

AG Biologische Krebstherapie

Medizinische Klinik 5

Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie

Klinikum Nürnberg

BEGRIFF „TUMOR-ASSOZIIERTE FATIGUE“

(Synonyme: cancer-related fatigue, CRF)

- subjektiver Müdigkeits- /Erschöpfungszustand
- Zusammenhang mit Tumorerkrankung /-therapie
- zu jedem Zeitpunkt der Tumorerkrankung (auch vor Diagnose)
- physisch, emotional, kognitiv
- (auch) ohne vorherige Anstrengung
- refraktär gegenüber Erholungsphasen
- für Pat. und Angehörige (sehr) belastend
- beeinträchtigt Alltag und Lebensqualität
- akut und chronisch

IMMER NOCH KEINE ALLGEMEIN ANERKANNTE DEFINITION¹

¹ Stone & Minton (2008): European Journal of Cancer 44:1097-1104

PRÄVALENZ

NCCN (2009) : 70% - 100% aller Tumorpatient/innen zu irgend einem Zeitpunkt der Erkrankung

Deutschland:

9 Prävalenz-Studien¹

Angaben **zwischen 20% und 80%**

Am **häufigsten + stärksten während und kurz nach der Krebstherapie**

Auch **Jahre nach Therapieende** noch **ca. 20% - 80%** (**stark /sehr stark bei 10% – 30%**)

¹ Kuhnt et al, Onkologie 32(6):312-7 (2009); Feyer et al, Support Care Cancer 16: 567-575 (2008); Mehnert + Scherwerth et al, Patient Education and Counseling 66: 108-118 (2007); Mehnert, Lehmann et al, Onkologie 30:551-556 (2007); Arndt et al, Cancer 107(10):2496-503 (2006); Arndt et al, J Clin Oncol, 23(22):4945-53 (2005); Rüffer et al, European Journal of Cancer 39: 2179-86 (2003); Bartsch et al, Onkologie 26: 51-57 (2003); Geinitz et al J Cancer Res Clin Oncol 130 (6): 327-33 (2004)

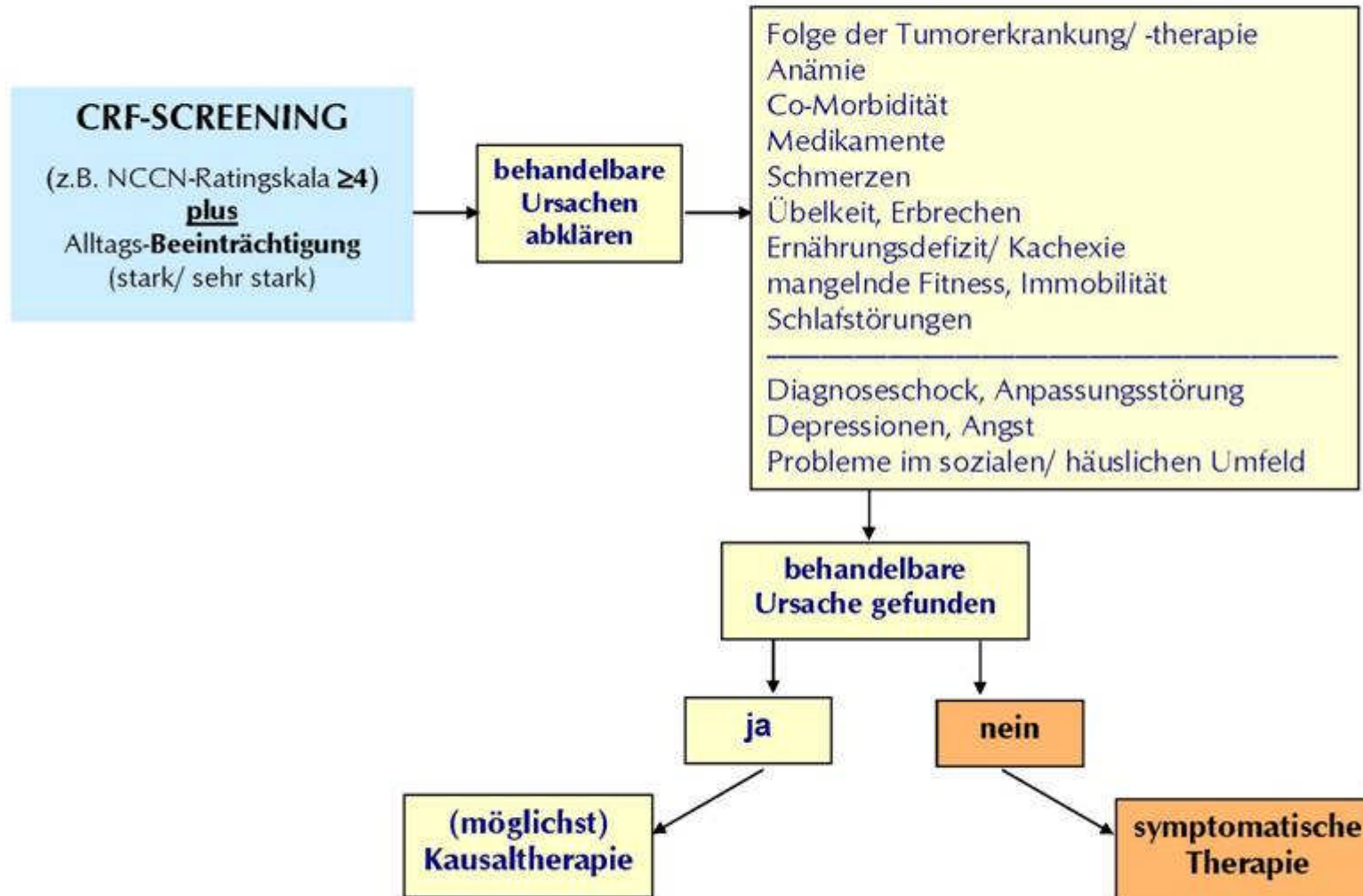
EMPFEHLUNG DES NCCN 2009:¹

„All patients should be screened for fatigue at their initial visit, at regular intervals during and following cancer treatment, and as clinically indicated“

„Fatigue should be recognized, evaluated, monitored, documented, and treated promptly for all age groups, at all stages of disease, prior to, during and following treatment“

¹ National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cancer-Related Fatigue V.1.2009, www.nccn.org

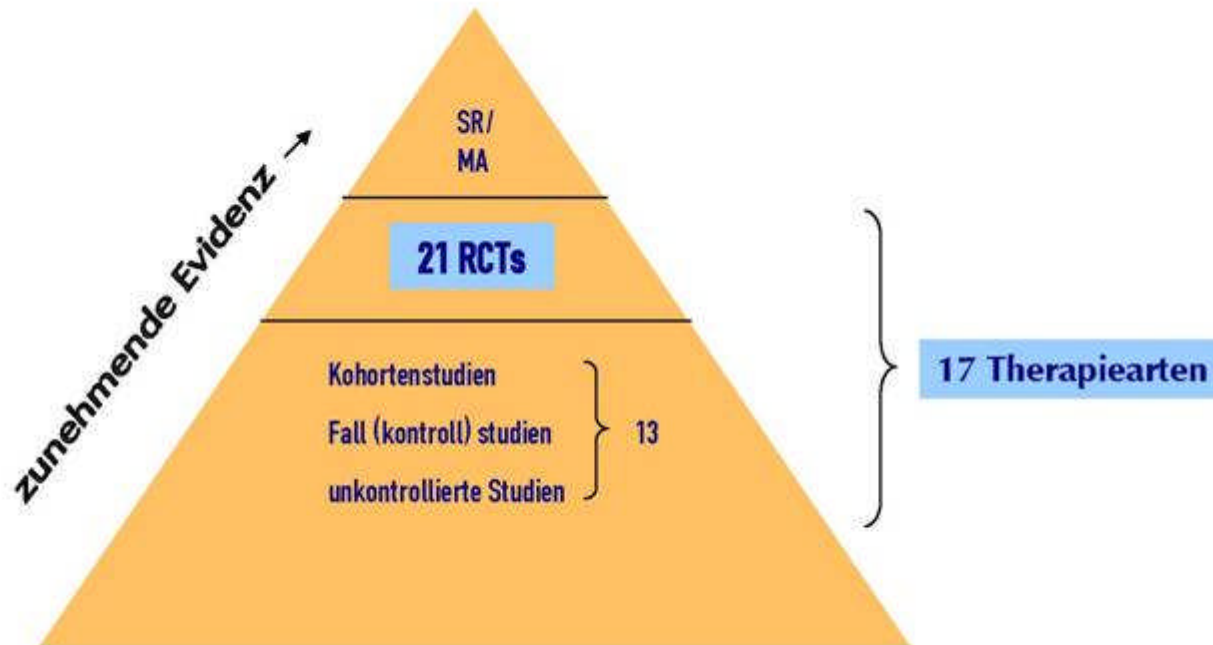
SCREENING + BEHANDLUNGsalgorithmus



SYMPTOMATISCHE THERAPIE: VORGEHENSWEISE + STUDIENSELEKTION

ZIEL: Identifikation von a) komplementären Therapien, die für CRF wissenschaftlich evaluiert worden sind +
b) Therapie-Studien mit CRF als primärem Endpunkt (ohne Sport)

systematische Literatursuche: v.a. PubMed, Cochrane Library, Clinical trials.gov



KOMPLEMENTÄRE THERAPIEN UND STUDIEN MIT HAUPTZIEL CRF

Medizinische Therapien

Psychologische Therapien

	<u>RCTs</u>	<u>andere</u>
• <u>Mind-Body-Verfahren</u>		
kogn. orientierte VT (vs. Entspann.)	3	1
ECAM	2	1
Schlafförderung	2	2
kogn. VT (+ Hypnose)	1	1
Psychoedukation	1	0
kogn. Stressmanagement (+ Exercise)	1	0
Entspannung (+ Atemübungen)	1	0
Aromatherapie (+ Fussreflexz./-bad)	0	1
Hypnose (+ Gruppentherapie)	0	0
MBSR	0	0
Musiktherapie	0	0
Supportgruppen	0	0
• <u>Energietherapien</u>		
Therapeutic Touch	1	0
Reiki	1	0
Polarity Therapy	1	0
Healing Touch (vs. Massage)	0	0
<u>Andere, z.B.</u>		
Yoga	0	0

KOMPLEMENTÄRE THERAPIEN UND STUDIEN MIT HAUPTZIEL CRF

Medizinische Therapien

	<u>RCTs</u>	<u>andere</u>
• <u>Biologisch</u>		
P. Ginseng	3	0
Mistel	0	1
ATP	0	0
Kochsalzlösung	0	0
• <u>Ernährungstherapeutika</u>		
L-Carnitin	1	4
Multivitamine	1	0
• <u>Andere</u>		
Akupunktur	1	2
Akupunktur + Akupressur	1	0
Homöopathie	0	0

Psychologische Therapien

MEDIZINISCHE THERAPIEN: AKUPUNKTUR + AKUPRESSUR

STUDIE	DESIGN	PATIENTEN	INTERVENTION	WIRKUNG	UAW
Balk et al 2009 ¹	2-armig Placebo verblindet (Ausnahme: Akupunkteur)	n = 27 (26 Mamma) nach Cx (16 Akupunktur, 11 Scheinakupunkt.)	IG: 1-2x / Woche Akupunktur während Rx KG: Scheinakupunkt.	IG + KG: CRF ↓ aber IG stärker (FACIT-F, n.s.)	keine
Molassiotis et al 2007 ²	3-armig Placebo partiell verblindet	n = 47 gemischt , v.a. Mamma + Lymphom nach Cx (15 Akupunkt, 16 Akupressur 16 Scheinakupress.)	IG1: Akupunktur IG2: Akupressur KG: Scheinakupress.	CRF IG1 ≤ IG2 ≤ IG3 (MFI sign.)	<u>Akupunktur:</u> Punktblutung Bluterguss Übelkeit <u>Akupressur:</u> Bluterguss

¹ Journal of the Society for Integrative Oncology 7(1): 4-11

² Complementary Therapies in Medicine 15: 228-237

MEDIZINISCHE THERAPIEN: ERNÄHRUNGSTHERAPEUTIKA

SUBSTANZ	STUDIE	DESIGN	PATIENTEN	INTERVENTION	WIRKUNG	UAW
Multi-vitamine	de Souza et al 2007 ¹	2-armig Placebo doppelblind cross-over	n = 40 Mamma alle Stadien (v.a. I-III) lfd Rx	IG: Centrum Silver p.o., Dosis: k.A. cross-over nach 15 Tagen	Placebo (!): CRF ↓ (sign.) (Längs- + Querschnitt) (Chalder Fatigue)	nicht berichtet (2 Pat. Verum Abbruch wegen NW GI-Trakt)
L-Carnitin	Cruciani et al 2008 ²	2-armig Placebo doppelblind open-label- follow- up	29 gemischt, fortgeschritten, teils lfd Cx/Rx (12 Plac., 17 Cam.) Carnitinmangel (freies Carnitin Männer ≤ 35 μmol/L, Frauen ≤ 25 μmol/L o. AC/FC-Ratio ≥ 0,4)	IG: 0,5 g/d 2 Tage + 1g/d 2 Tage + 2g/d 10 Tage anschl. alle Pat. 2 Wochen L-Carnitin	<u>Doppelblind- phase:</u> kein Unterschied zu Placebo <u>Doppelbl. mit open-label:</u> IG: CRF ↓ (n.s.) (FACT-An)	1 x Obstipat., 1 x Diarrhoe

¹ Am J Clin Oncol 30(4): 432-436

² J Pain Symptom Manag 2009 Apr;37(4):622-31. Epub 2008 Sep 21

MEDIZINISCHE THERAPIEN: PANAX GINSENG

STUDIE	DESIGN	PATIENTEN	INTERVENTION	WIRKUNG	NEBENWIRK.
Younus 2003 ¹	2-armig Placebo doppelblind Pilotstudie	20 chemo-naive Pat. während der ersten 3 Zyklen Cx (11 Ginseng, 9 Placebo)	P. Ginseng C.A. Meyer (p.o., Dosis k.A.)	sign. Verbesserung BFI (24 Std.) und QLQ C 30	keine
Barton 2007 ²	4armig Placebo doppelblind Pilotstudie	175 (Brust, Lunge, Darm) alle Stadien, teilweise lfd. Cx/ Rx	P. quinquefolius (Wurzelextrakt, p.o., über 8 Wochen IG1: 750 mg IG2: 1000 mg IG3: 2000 mg	Verbesserung für 1000 + 2000 mg: BFI, SF-36 („vitality“), „emotional/ physical well-being“ + mehr Therapie- zufriedenheit	1000 + 2000 mg mehr Schlaf- störungen
Elam 2006 ³			ABGEBROCHEN (P. quinquefolius)		

¹ Younus et al (2003) Proc. Am Soc Clin Oncol 22: Abstract No. 2947, ASCO Annual Meeting (nur als Abstract publiziert)

² Barton et al (2007) Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proc. 25(18S) + Vortragsmanuskript + Barton et al 2009, Support Cancer Care, DOI 10.1007/s00520-009-0642-2

³ Elam et al (2006) Clinical Nurse Specialist 20(4): 183-189

Panax Ginseng

Panax (griech.: „Allheilmittel“) ist eine **Gattung der Aralienwächse** mit ~500 Arten

traditionelles Mittel gegen **Erschöpfungszustände**

Verwendung v.a. der **Wurzeln** (p.o.), voller Wirkstoffgehalt im Alter von 6-7 Jahren

Komplexes **Wirkstoffgemisch**:

Ginsenoside, Polysaccharide, Polyacetylene, Peptidoglykane,
Ätherische Öle, Mineralien, Aminosäuren, Vitamine, Fettsäuren, Enzyme, Phosphatide)

Hauptwirkstoffe: Ginsenoside (= Triterpensaponine = Glykoside von Triterpenen)

Ginsenosidgehalt: abhängig v.a. von Wachstumsbedingungen, Verarbeitung, Gattung

Hauptgattungen:

- „asiatischer“ Ginseng: **P. Ginseng C.A. Meyer**
- „amerikanischer“ Ginseng: **P. quinquefolius**



Gattungsunterschiede bei Ginsenosiden:

- P. Ginseng C.A. Meyer mehr + andere Ginsenoside als P. quinquefolius
- „... for the higher contents of (ginsenoside) Rg1, **P. Ginseng is a stimulant**, whereas the Rb1 contents of **P. quinquefolium** are **mainly calming** to the CNS“¹

¹ Chen et al (2008), Acta Pharmacol Sin 29(9): 1103-1108

PANAX GINSENG

- (nur) P. Ginseng C.A. Meyer in Deutschland als freiverkäufliches Arzneimittel zugelassen
- **ROTE LISTE:**

Anwendungsbereich:	Tonikum zur Stärkung u. Kräftigung bei Müdigkeits- u. Schwächegefühl u. bei nachlassender Leistungs- u. Konzentrationsfähigkeit
Nebenwirkg.¹:	selten: gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Magenbeschwerden, leichter Durchfall) sehr selten: allergische Reaktionen (auch Anaphylaxie, Zusatzstoffe?)
Wechselwirkg.²:	Blutgerinnungshemmende AM vom Cumarin-Typ (Phenprocoumon, Warfarin): Wirkung ↓

- **Dosierung** : 1-2 g getrocknete Wurzel, **Mindestgehalt** 1,5% Ginsenoside (entspr. 15-30 mg Ginsenoside/Tag)³ (Chinesische Pharmakopeia: 3-9 g Wurzel⁴)
- **Tagestherapiekosten** je nach Präparat ca. 0,70 und 7 Euro

¹ s. auch Jia et al (2009): Current Medicinal Chemistry 16: 2924-42; Bahrke et al (2009): Int. J Sport Nutrition and Exercise Metabolism 19: 298-322

² s. auch Izzo & Ernst (2009): Drugs 69(13): 1777-1798; Coon & Ernst (2002): Panax Ginseng. Drug safety 25(5): 323-44

³ Schulz & Hänsel, Rationale Phytotherapie, Springer 2004; Monographie Kommission E (1991)

⁴ Blaschek et al (2007): Hager's Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen, Band 11 (Panax)

PANAX GINSENG: WECHSELWIRKUNGEN

P. Ginseng C.A. Meyer

ZYTOCHROM P 450

- Laborstudien: (eher schwache) inhibitorische und aktivierende Wirkung auf verschiedene Zytochrom-Isoenzyme¹⁾

- nur 3 Probandenstudien:

Gurley et al (2005): inhibiert CYP 2D6 signifikant, Effektgröße (7%) klinisch nicht relevant (Drugs Aging 22 (6): 525-539)

Anderson et al (2003): keine induktive Wirkung auf CYP3A4 (J Clin Pharmacol 2003; 43: 643-648)

Gurley et al (2002): keine sign. Wirkung auf CYP 1A2, CYP2E1, CYP2D6, CYP3A4 (Clin Pharmacol Ther 72: 276-287)

¹⁾ z.B. Liu et al 2006, Toxicological Sciences 91(2): 356-364; Delgoda & Westlake (2004) Toxicol Rev 23(4): 239-249; He & Edeki (2004) Am J Ther 11 (3): 206-12; Chang et al (2002), Drug Metabolism and Disposition 30(4): 378-384; Henderson et al (1999) Life Sci 65 (15): PL209-14