

Vorträge im Casino, Klinikum Starnberg  
am 09.07.2015 / 19 h

# Fatigue-Syndrom bei Krebserkrankungen

Einführung / Behandlungsmöglichkeiten

# Geschichte des Konzeptes Fatigue

19. / 20. JH

Fatigue → England / Frankreich

Begriff für extreme Müdigkeit

1960

Fatigue Theorien Bereich Arbeitsmedizin

1987

→ erste Fatigue Theorien/Konzepte

Piper et al. / Pflegewissenschaftlerin

Piper B et al.; Fatigue mechanisms in cancer patients, Oncol Nurs Forum 1987

90er Jahre

→ langsame Etablierung des Begriffes

aus der Pflege und Palliativbewegung

aus: Agnes Glaus, Das Konzept Fatigue in der Onkologie: Definitionen, Hintergründe  
in: Weis J, Bartsch HH, Fatigue bei Tumorpatienten, Basel, Karger 2000 pp 1-13

# Fatigue ... was sagt die Literatur

MEDLINE-Recherche zum Thema Fatigue und Krebserkrankung  
PubMed National Library of Medicine



# Fatigue ... was sagt die Literatur 2013

PubMed search der letzten 5 Jahre

PubMed Suchbegriff **cancer - related fatigue**

**all = 320   review = 90**

PubMed Suchbegriff **cancer - related pain**

**all = 339   review = 93**

**Es gibt zahlreiche klinische Subtypen von Fatigue und sehr unterschiedliche Assoziationen zu den Begriffen !**

weakness

performance status

lack of energy

anxiety

depression



cancer related fatigue

Google - Suche

Auf gut Glück

**Befragung durch Checkliste bei 1000 palliativmedizinischen Patienten**

Hauser K, What's in a name? Word descriptors of cancer related fatigue.  
Palliat Med. 2010 Oct;24(7):724-320 Epub 2010 Aug 13

# Definition von Fatigue



Fatigue ist ein selbstregistrierter Zustand erheblicher und **anhaltender Schwäche** und eingeschränkter Fähigkeit zu körperlicher und geistiger Arbeit, der **durch Ruhe nicht gebessert** wird und multifaktoriell bedingt ist.

# Fatigue – ein multifaktorielles Syndrom

## Körperliches Müdigkeitsempfinden

Reduzierte Leistungsfähigkeit  
Schwäche, Kraftlosigkeit  
vermehrtes Schlafbedürfnis  
ohne Erholungseffekt  
vermehrtes Müdigkeitsgefühl

## Emotionales Müdigkeitsempfinden

Antriebslosigkeit  
Hilflosigkeit  
kein „Kampfgeist“  
Angst

Fatigue

## Kognitives Müdigkeitsempfinden

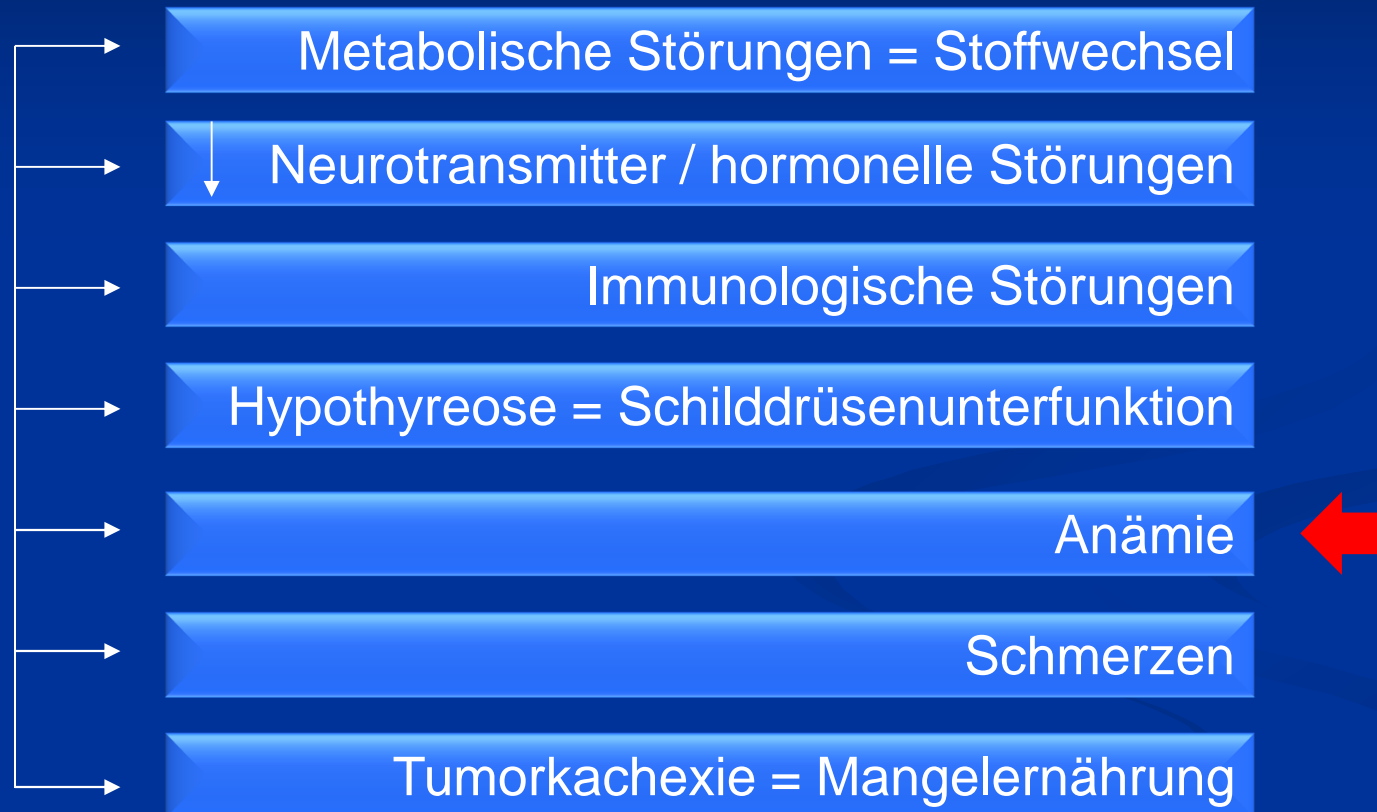
Konzentrationsstörungen  
eingeschränkte  
Aufmerksamkeit  
„einen müden Kopf haben“

**Chemobrain ?**

Soziale Isolation

Beeinträchtigung der Lebensqualität

# primäre Ursachen für Fatigue



aus: Agnes Glaus, Das Konzept Fatigue in der Onkologie: Definitionen, Hintergründe  
in: Weis J, Bartsch HH, Fatigue bei Tumorpatienten, Basel, karger 2000 pp 1-13



# sekundäre Ursachen für Fatigue



aus: Agnes Glaus, Das Konzept Fatigue in der Onkologie: Definitionen, Hintergründe  
in: Weis J, Bartsch HH, Fatigue bei Tumorpatienten, Basel, karger 2000 pp 1-13

# diagnostische Kriterien für Fatigue

regelmäßig auftretende Symptome im vergangenen Monat:

erhebliche Erschöpfung

niedriger Energiepegel

erhöhtes Ruhebedürfnis ohne Aktivitätssteigerung

+ mindestens 5  
weitere Symptome

Schwäche und Schwere in den Gliedern +++  
↓

Konzentration und Aufmerksamkeit ↓

keine Motivation zur Bewältigung von Alltagsproblemen

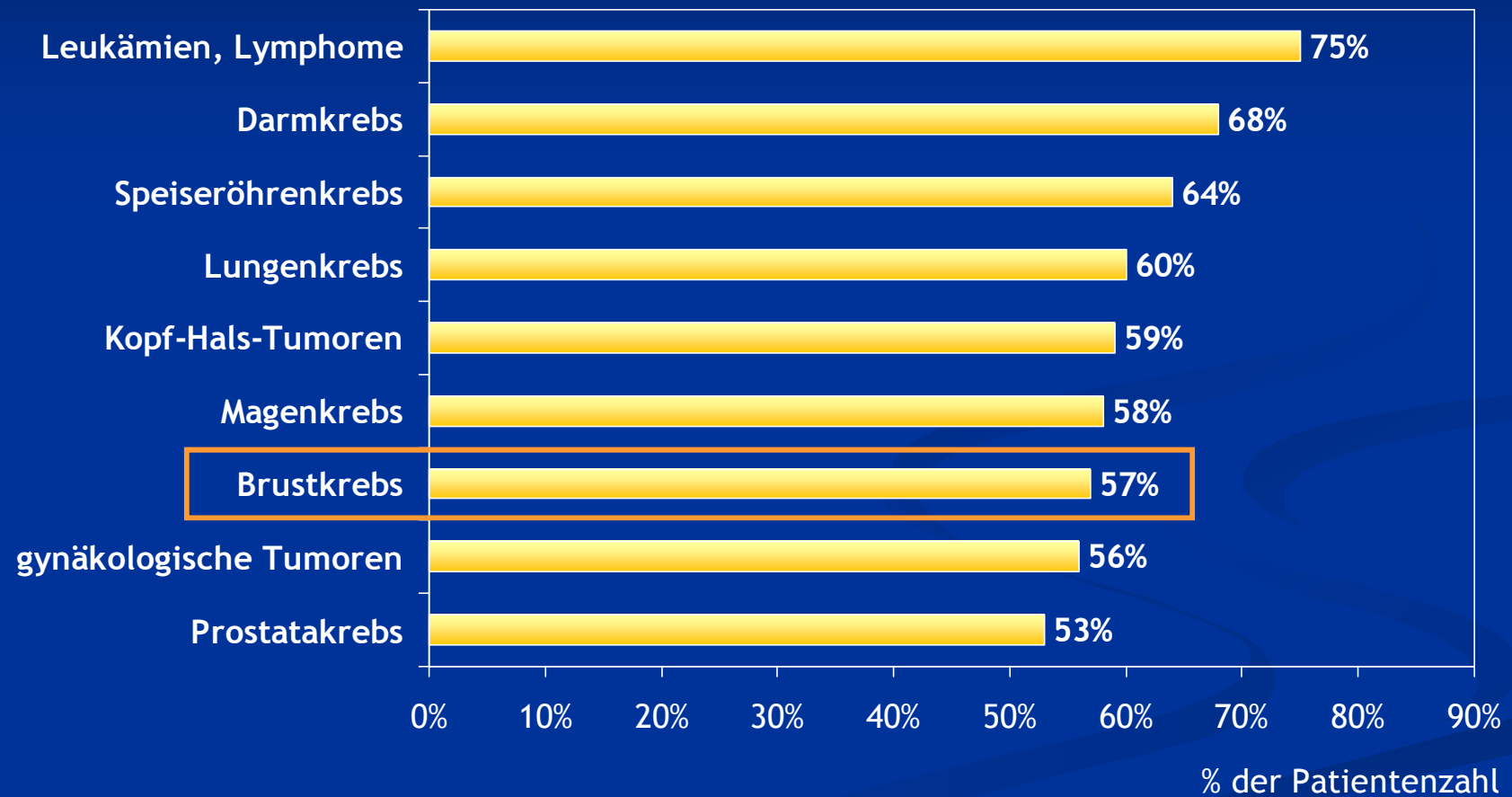
Schlafstörungen oder erhöhtes Schlafbedürfnis

seelisch labiler Zustand bedingt durch Fatigue

Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis

anhaltende und inadäquate Erschöpfung nach Aktivität

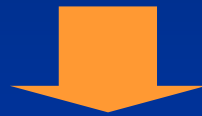
# Tumorarten und Fatigue



Vainio, 1996.

# Fatigue und Brustkrebs

Bower JE, Fatigue and gene expression in human leukocytes: **increased NF-kB** and **decreased glucocorticoid** signaling in breast cancer survivors with persistent fatigue, Brain Behav. Immun. 2010 Sep 18



**pro-inflammatorische Aktivität**

**Entzündung**  
**„entzündliche Stoffwechsellage“**

Aber kein bakterieller oder viraler Infekt!

# Risikofaktoren für Fatigue (CF) und persistent Fatigue (PF) bei Brustkrebs

Reinertsen KV, **Predictors** and course of chronic fatigue in long term breast cancer survivors, J Cancer Surviv. 2010 Sep 23. (Epub)



Psychische Belastung  
Schmerzen OP-Region

Entzündung

Gerber LH, **Factors predicting** clinically significant fatigue in women following treatment for primary breast cancer, Support Care Cancer, 2010 Sep 12 (Epub ahead of print)



Entzündung

# Mammakarzinom

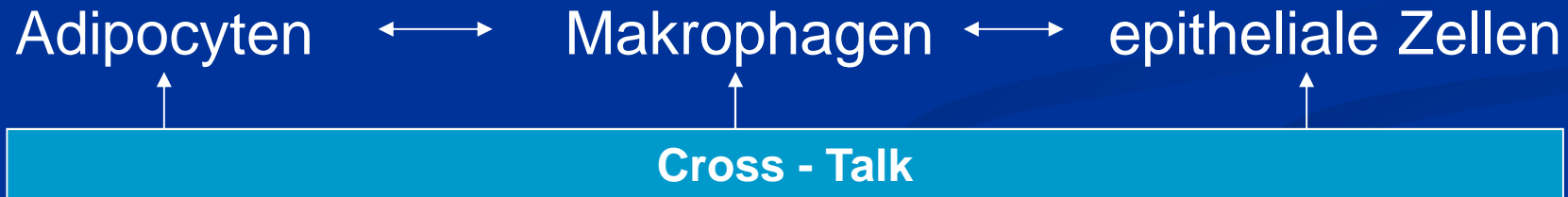
„Inflammatory Talk / Entzündungsachse“



**Übergewicht**

**Inflammation**

**Aromatase**



Ergebnis:

Erhöhte Aromataseaktivität in Brustgewebe und  
visceralem Fettgewebe

# Mechanismus des „Inflammatory Talk“



**Übergewicht**

viscerales Fett

Adipocyten

assoziierte  
Makrophagen

**Inflammation**

NF-kappa B +++

crown like  
structures

=  
**CLC**

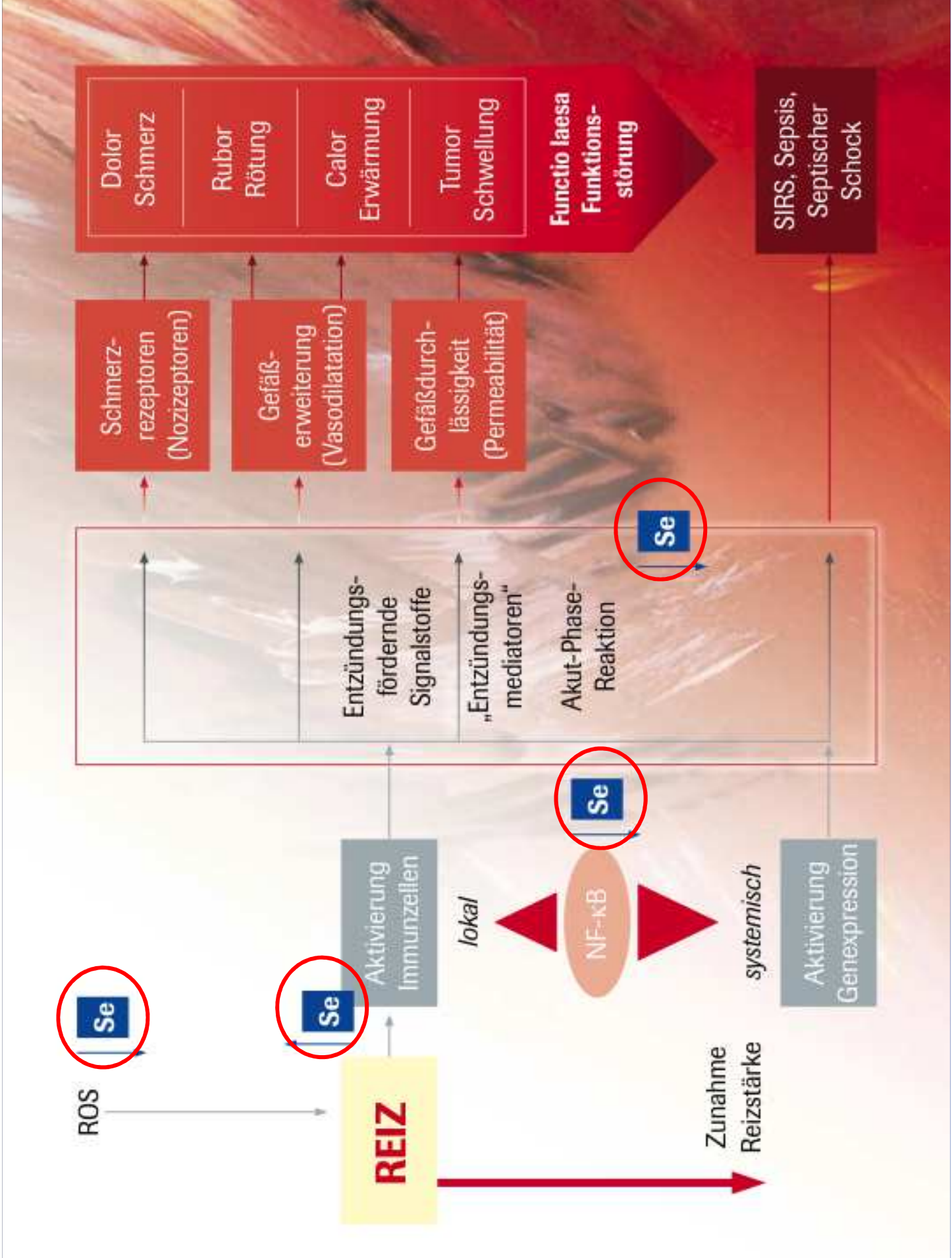
TNF-a / IL-1? / COX - 2 ↑

**Aromatase**

CYP19-Gen +++

aromastase  
cytochrom p 450 ↑

Östrogen-  
Synthese ↑





Inflammation

Tumorprogession

Rezidivierung

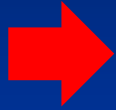
Metastasierung

---

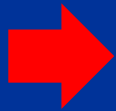
anti-inflammatorische  
Strategien



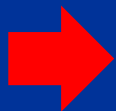
# „ anti-entzündliche „ Strategien



**Lebensstil**  
**Sport / Bewegung**  
**Ernährung**



**Mikronährstoffe**  
**L-Carnitin**  
**Natriumselenit**



**Sekundäre Pflanzenstoffe**  
**Curcumin**  
**Quercetin**  
**Boswellia-Säuren**

.....

## ärztliche / onkologische Empfehlungen zu Fatigue

Ruhe & Erholung

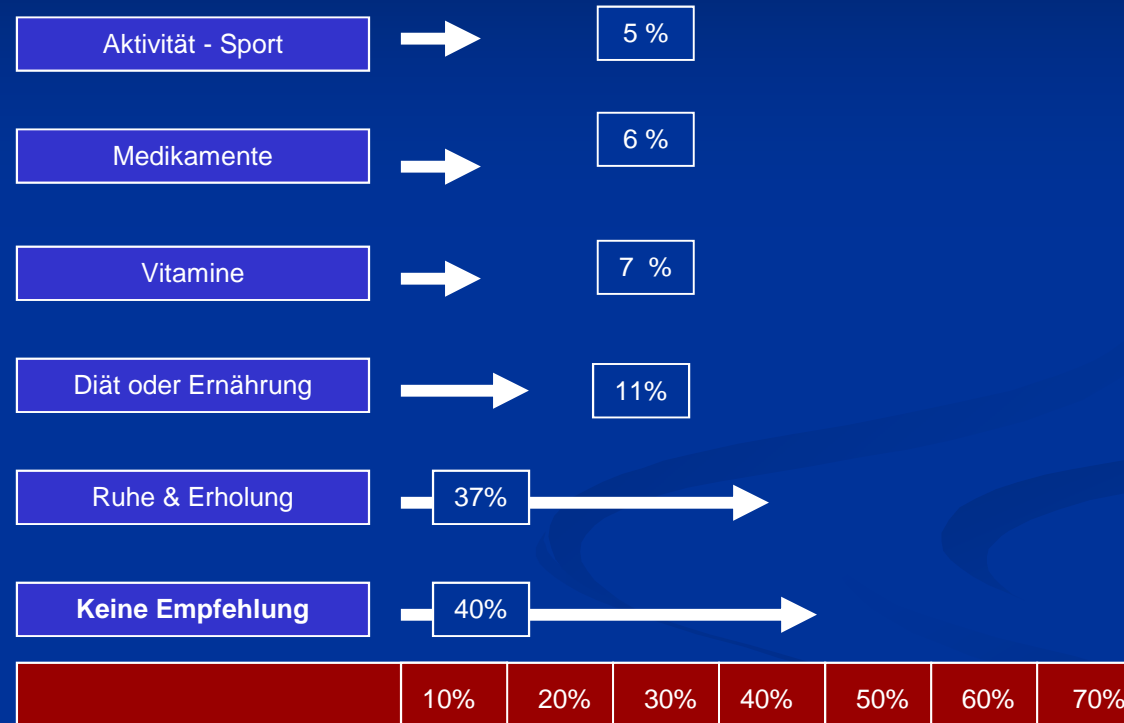
37%

keine Empfehlung

40%


G A Curt et al., Impact of Cancer-Related Fatigue on the Lives of Patients: New Findings from the Fatigue Coalition, The Oncologist 2000

# ärztliche / onkologische Empfehlungen zu Fatigue



G A Curt et al., Impact of Cancer-Related Fatigue on the Lives of Patients: New Findings from the Fatigue Coalition, The Oncologist 2000

# Konventionelle medikamentöse Therapieoptionen

Bluttransfusionen	→	Anämie
r Erythropoetin	→	Anämie / Hb von 11 / 12g/dl *
 Eisen/Carboxymaltose	→	Eisenmangel auch ohne Anämie
SD-Hormone	→	SD-Funktionsstörungen
Antidiabetika	→	Diabetes mellitus
andere Störungen ...	→	Behandlung / Beachtung von Begleiterkrankungen
→ Optionen bisher ohne Therapieempfehlung		
Steroide		
Amphetamine		
Antidepressiva		

\* Holzner B, The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients, Ann Oncol. 2002;13(6):965-73

# Nicht - Medikamentöse Therapieoptionen

Gezieltes körperliches Training

Leistungsfähigkeit

Psychosoziale Betreuung

emotionales Fatigue  
kognitives Fatigue

Optimiertes Zeitmanagement

Balance Unterforderung/  
Überforderung

Energietagebuch

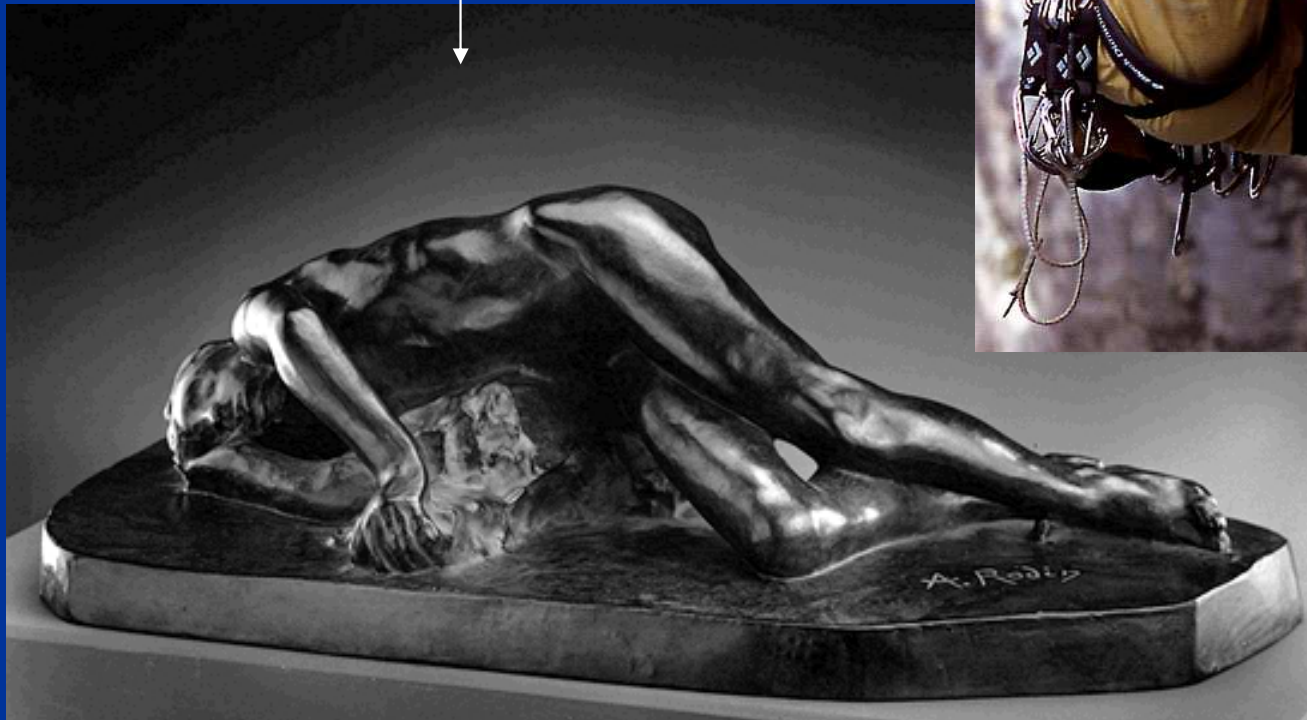
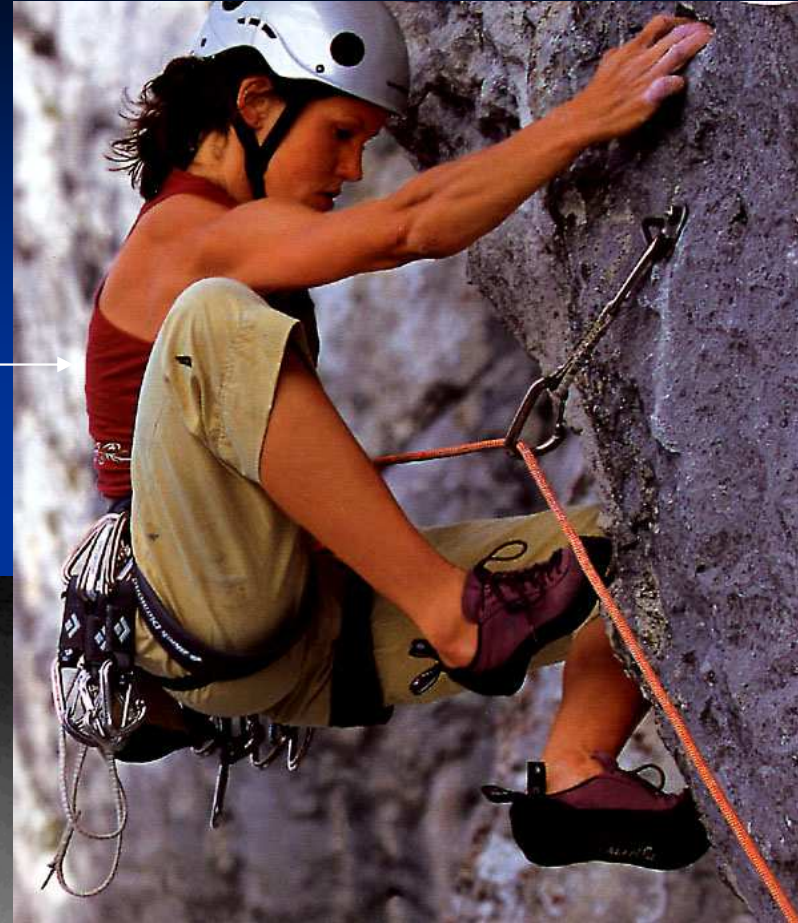
Balance Unterforderung/  
Überforderung

Zeitkonto

individuelles  
Belastungsprofil finden

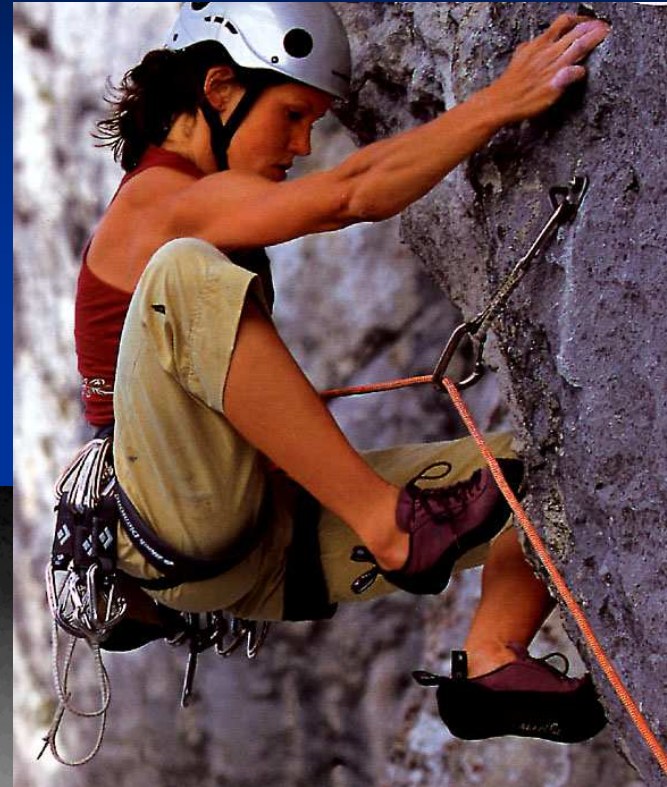
Rationale für den Einsatz von  
**Sport und Bewegungstherapie,**  
**Ernährungsmedizin**  
bei Fatigue

... was haben sie gemeinsam ?



# Fatigue – Sport / Bewegungstherapie

gesteigerter Energiebedarf ++  
oxidative Exposition ++  
Bedarf an Makronährstoffen ++  
Bedarf an Mikronährstoffen ++  
Erschöpfung ++

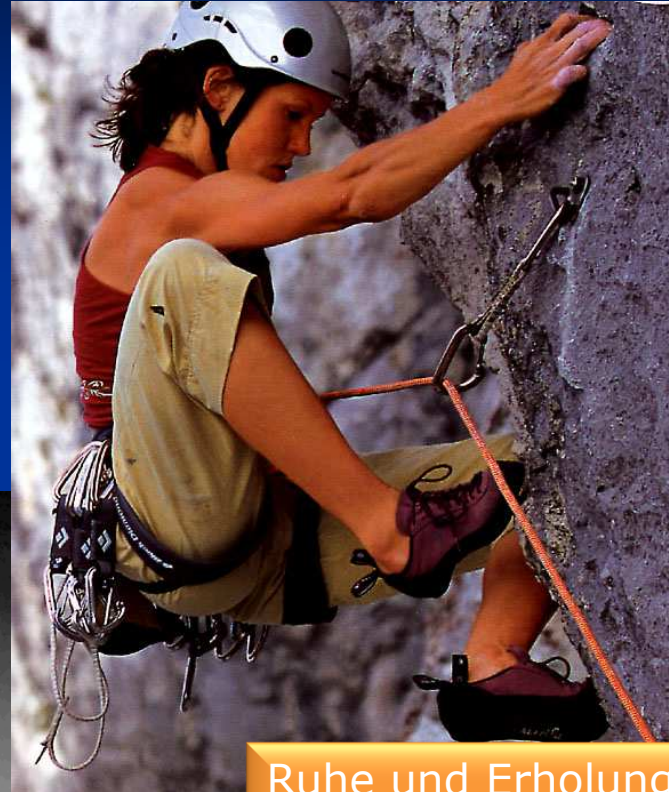




# Fatigue / was unterscheidet beide?

Keine Besserung der Erschöpfung durch Ruhe und Erholung

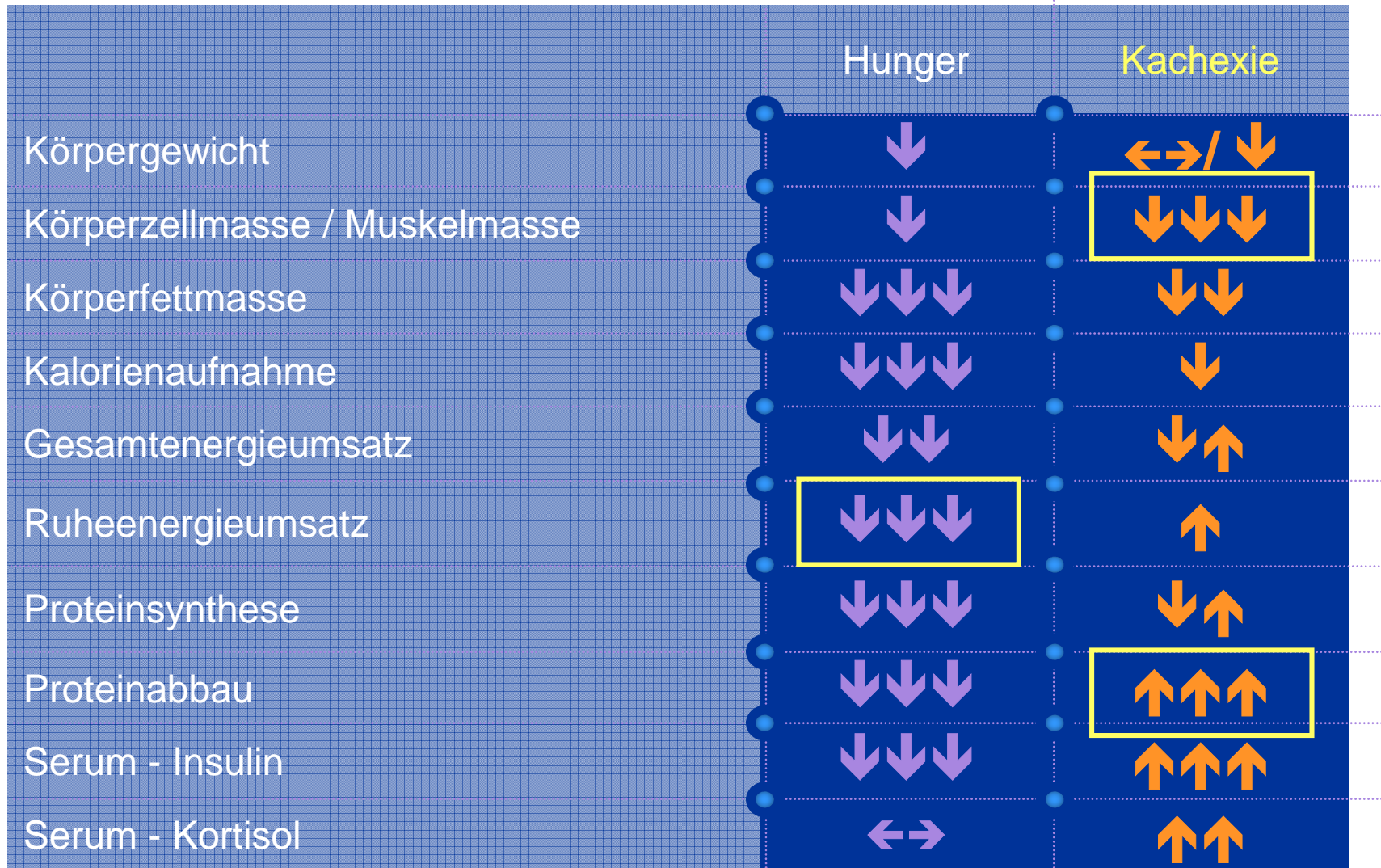
metabolische Veränderungen  
Lipolyse +++  
Proteinumsatz +++  
Glucoseumsatz +++  
zytokininduzierte Inflammation



Ruhe und Erholungsphasen sind hilfreich

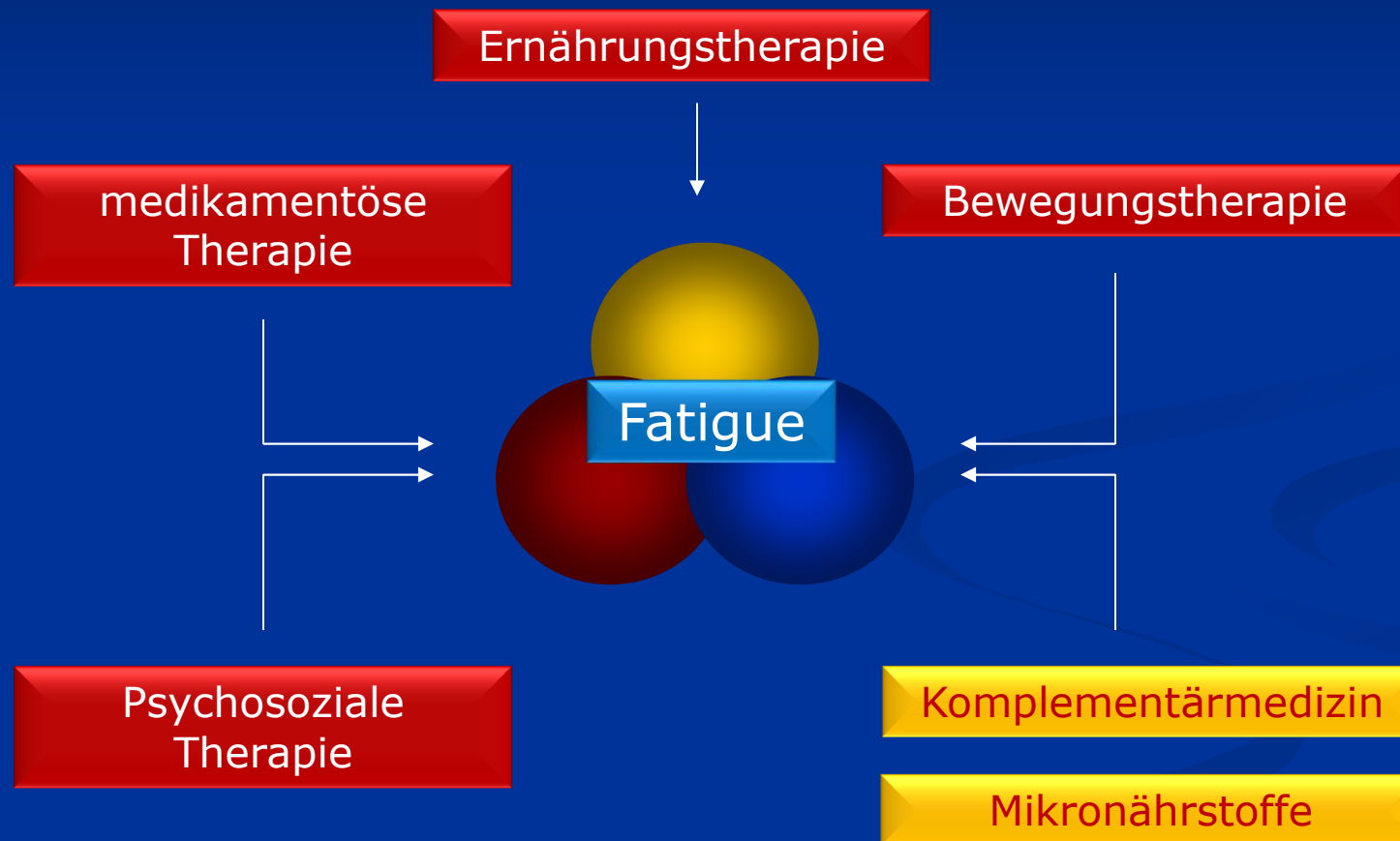


# Hungerstoffwechsel versus Tumorkachexie



# Fatigue und Komplementärmedizin

## verschiedene Behandlungsebenen



# Erkennen und Beheben von wichtigen Defiziten

## Vitamin D

### Selen

nutritiv  
präventiv  
supportiv  
synergistisch  
zytoprotektiv  
antikanzerogen

anti - entzündlich

### L-Carnitin

nutritiv  
präventiv  
supportiv  
synergistisch  
zytoprotektiv  
neuroprotektiv

anti - entzündlich

**defizitäre Situation bei Tumorpatienten**

Rayman MP; The importance of selenium to human health, Lancet 2000 Jul 15; 356(9225):233-41

Sachan DS, The serum carnitine status of cancer patients, J Am Coll Nutr. 1987 Apr;6(2):145-50

# Selenspiegel unter Strahlentherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs (n=209)

## Selenspiegel (S) vor RT

mean all pts. = 86,4 µg/L

## Selenspiegel (S) nach RT

mean all pts. = 47,8 µg/L  
p=0,001

---

13,9% (n=29) = Werte  
Normalbereich (75-120µg/L)

---

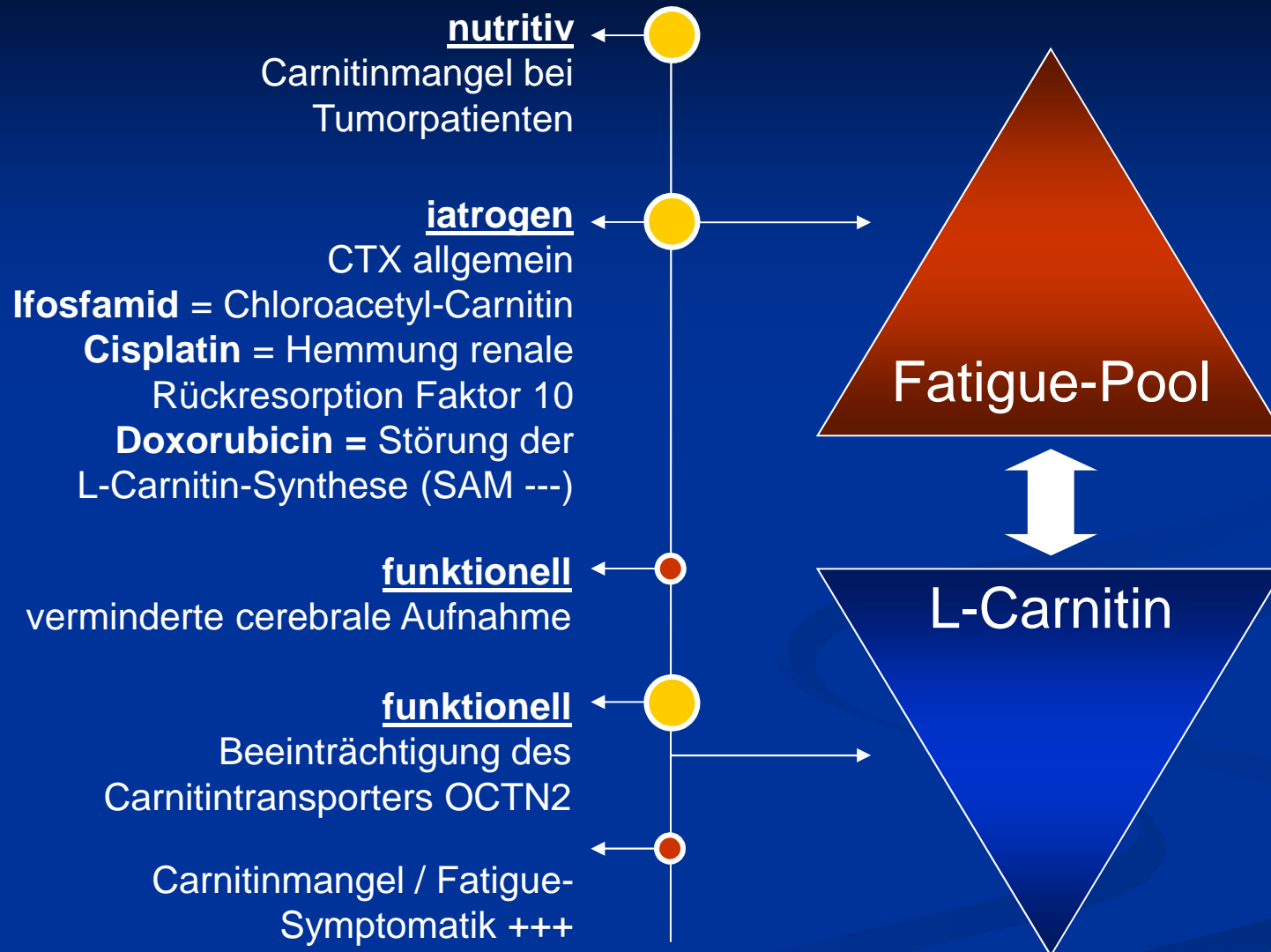
85,6% (n=179) = Werte  
unter 75 µg/L  
(100 µg/L unterer Wert in D !)

---

62,7% (n=131)

**kritische Werte unter 40 µg/L !**

# Carnitin-Mangel bei Tumorpatienten



**Lohninger A** et al.; L-Carnitine regulates mRNA expression levels of the carnitine acyltransferases CPT 1, CPT II and CRAT

**Cruciani RA** et al.; L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis. **Ann N Y Acad Sci.** 2004 Nov;1033:168-76.

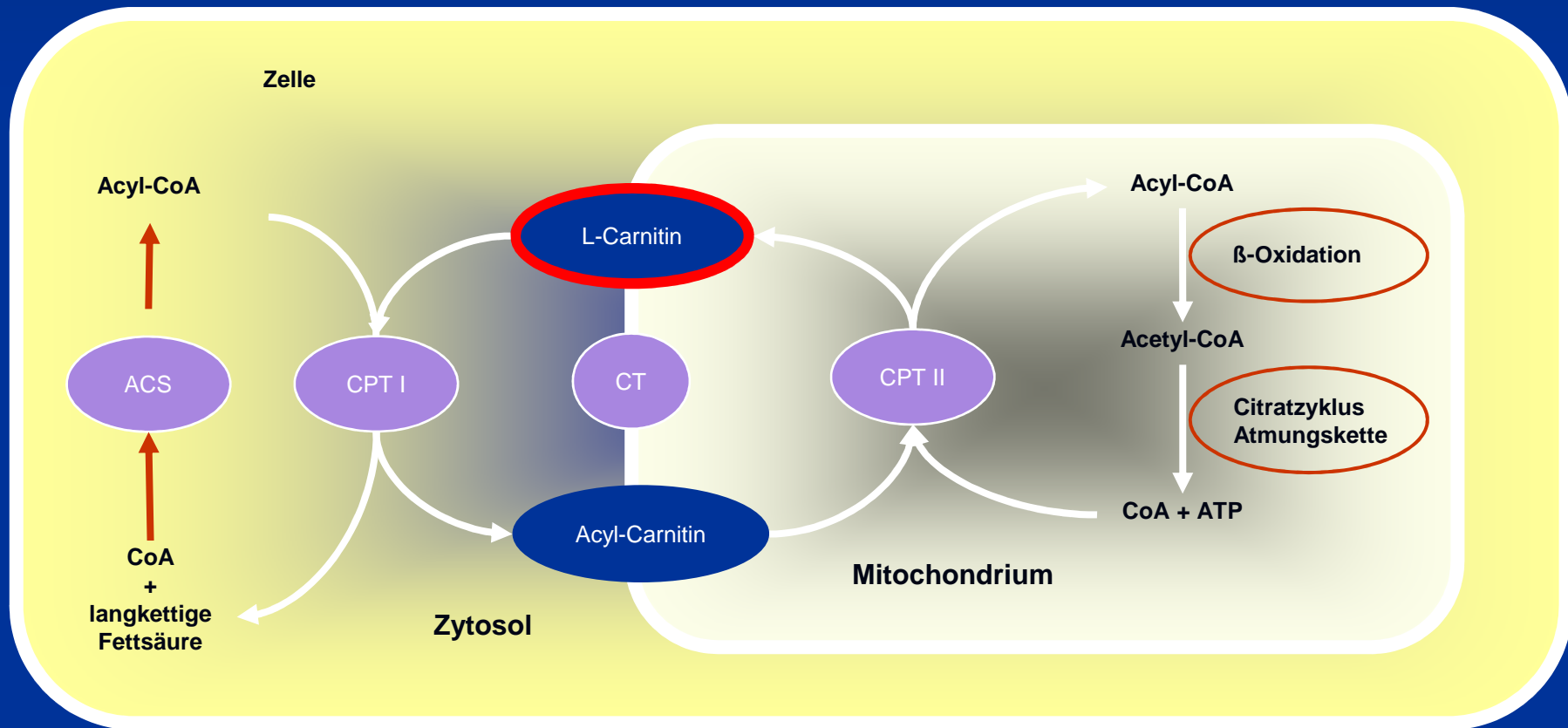
# L-CARNITIN

## CARPAN-Studie

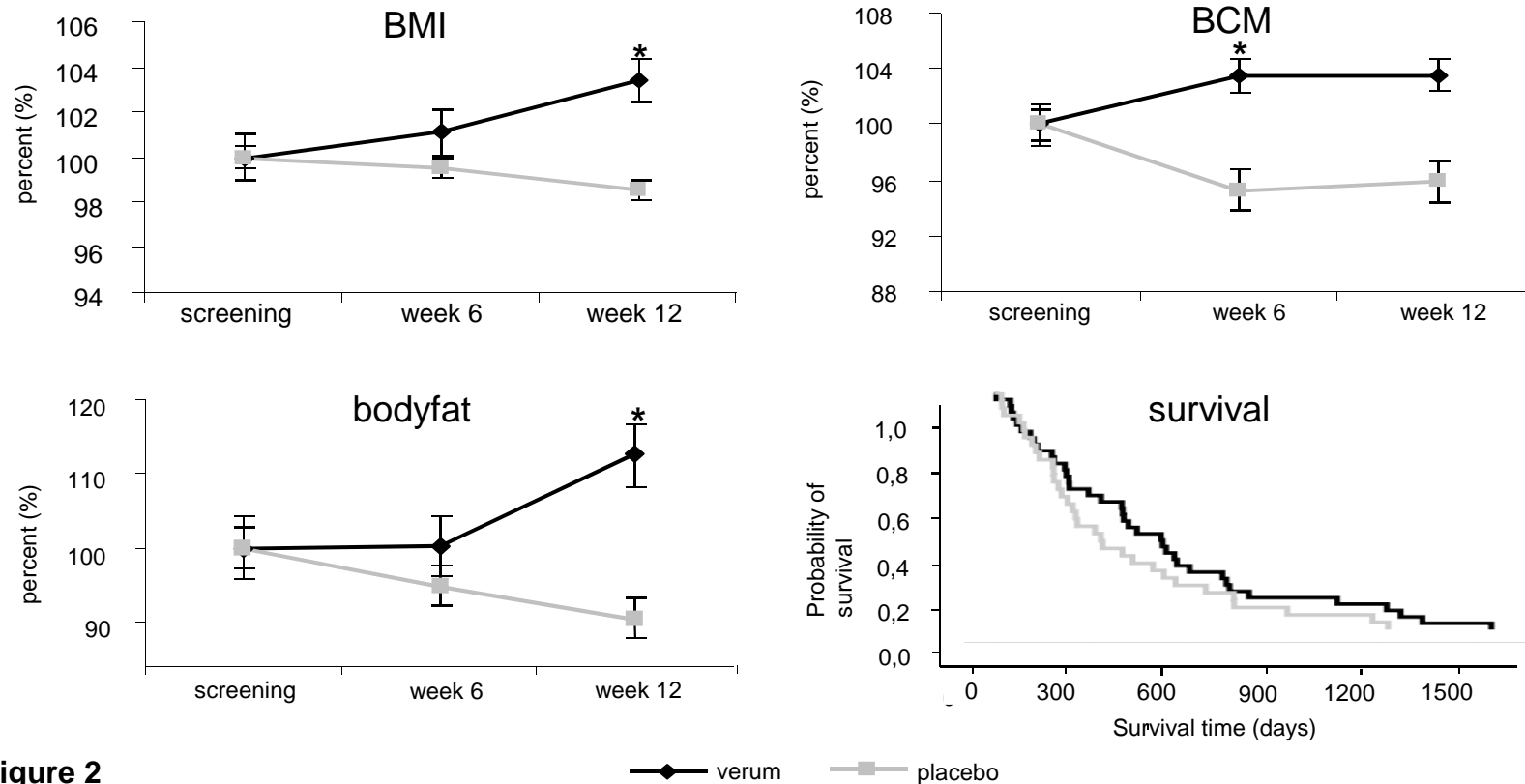
**L-Carnitin.**  
Stoffwechselfunktionen

Aminosäure, die essentiell für die Biotransformation freier Fettsäuren ist und damit deren  $\beta$ -Oxidation gewährleistet

Zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Integrität von Zellmembranen und der Lebensfähigkeit von Zellen



**L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN) - a randomized multicentre trial.**  
Kraft M, Kraft K, Gärtner S, Mayerle J, Simon P, Weber E, Schütte K, Stieler J, Koula-Jenik H, Holzhauer P, Gröber U, Engel G, Müller C, Feng YS, Aghdassi A, Nitsche C, Malfertheiner P, Patrzyk M, Kohlmann T, Lerch M.



**Figure 2**

Relevant nutritional parameters (means  $\pm$  SEM) and survival in day in the L-Carnitine treatment arm (black lines) and placebo controls (gray lines). Survival is given in days after diagnosis as Kaplan-Meier curve and body mass index (BMI), body fat, and body cell mass (BCM) are given as percent changes under respective treatment over 12 weeks. Asterisks indicate statistically significant differences ( $p < 0.05$ ).



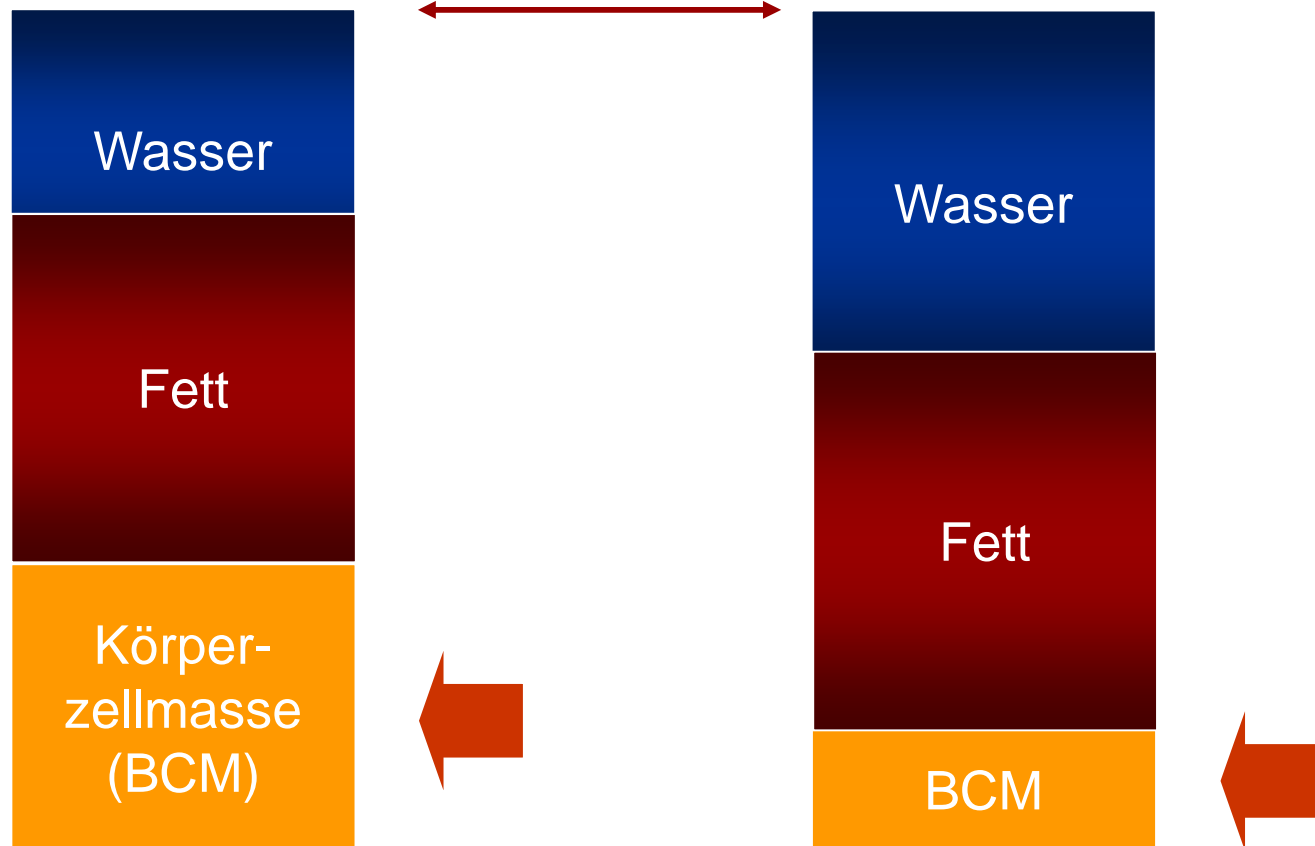
# BIA-Messung bioelektronische Impedanzanalyse



## Normalgewichtige sind immer gut ernährt !?

guter Ernährungszustand

schlechter Ernährungszustand



# Literatur zu Fatigue und L-Carnitin

**Cruciani RA** et al.; Safety, tolerability and symptom outcomes associated with L-carnitine supplementation in patients with cancer, fatigue, and carnitine deficiency: a phase I/II study. **J Pain Symptom Manage.** 2006 Dec;32(6):551-9.

**Phase I / II Studie → Kriterien: Fatigue, Carnitinmangel = 73 % pts.  
max.Dosis 3 g/d      Ausgleich Mangel, Besserung Fatigue, „safe“**

**Cruciani RA** et al.; L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis. **Ann N Y Acad Sci.** 2004 Nov;1033:168-76.

**83% Carnitinmangel, Anstieg nach 1 Woche Supplementierung  
Outcome: Besserung Fatigue-Score (BFI), Depression,  
Schlafstörung und performance status**

**Gramignano G** et al.; Efficacy of L-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy, **Nutrition** 2006 Feb;22(2):136-45

**L-Carnitin 6g/d-4 Wochen signifikante Besserung Fatigue (MFSI),  
lean body mass (Körperzellmasse) und Appetit +++**

## Vitamin C / hochdosiert und intravenös bei Fatigue

Review aus 5 klinischen Studien / 2 Fallstudien

Besserung physischer, emotionaler und kognitiver Funktionen (EORTC QLQ C30 / MFSI)

Besserung Fatigue / Schlafstörungen / AZ

Besserung bei ausgeprägter Erschöpfung

z.B. Dosierungen bei Brustkrebs-Patientinnen  
7,5 g Infusion / 4 Wochen

Dosierungsbereich in anderen Studien  
7,5 g bis 100 g / 2 x wöchentlich

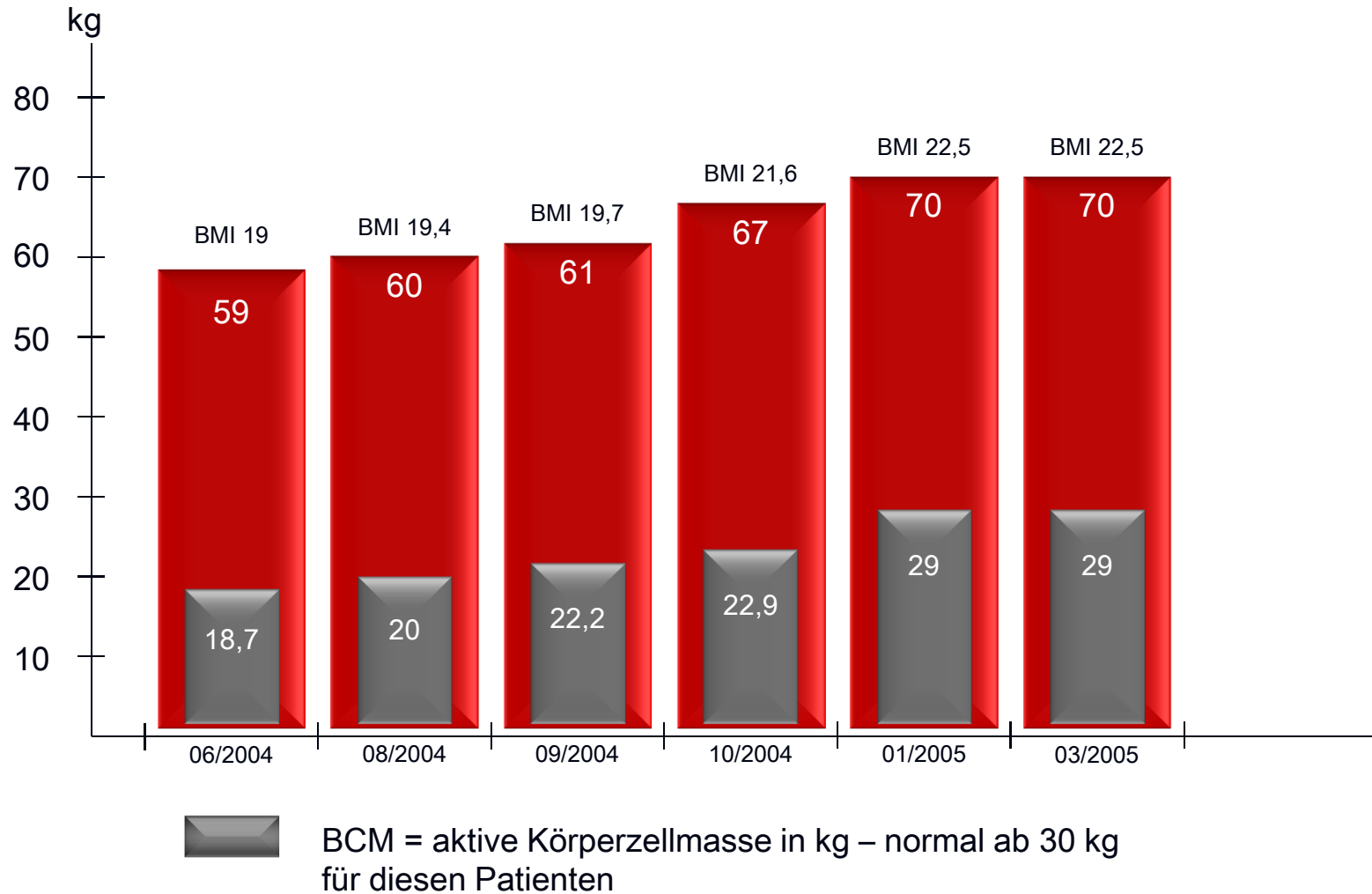
Carr, A et al., The effect of intravenous vitamin C on cancer and chemotherapy-related fatigue and quality of life. Front Oncol 4: 283, 2014

# Relevante Laborparameter bei Mangelernährung und Fatigue

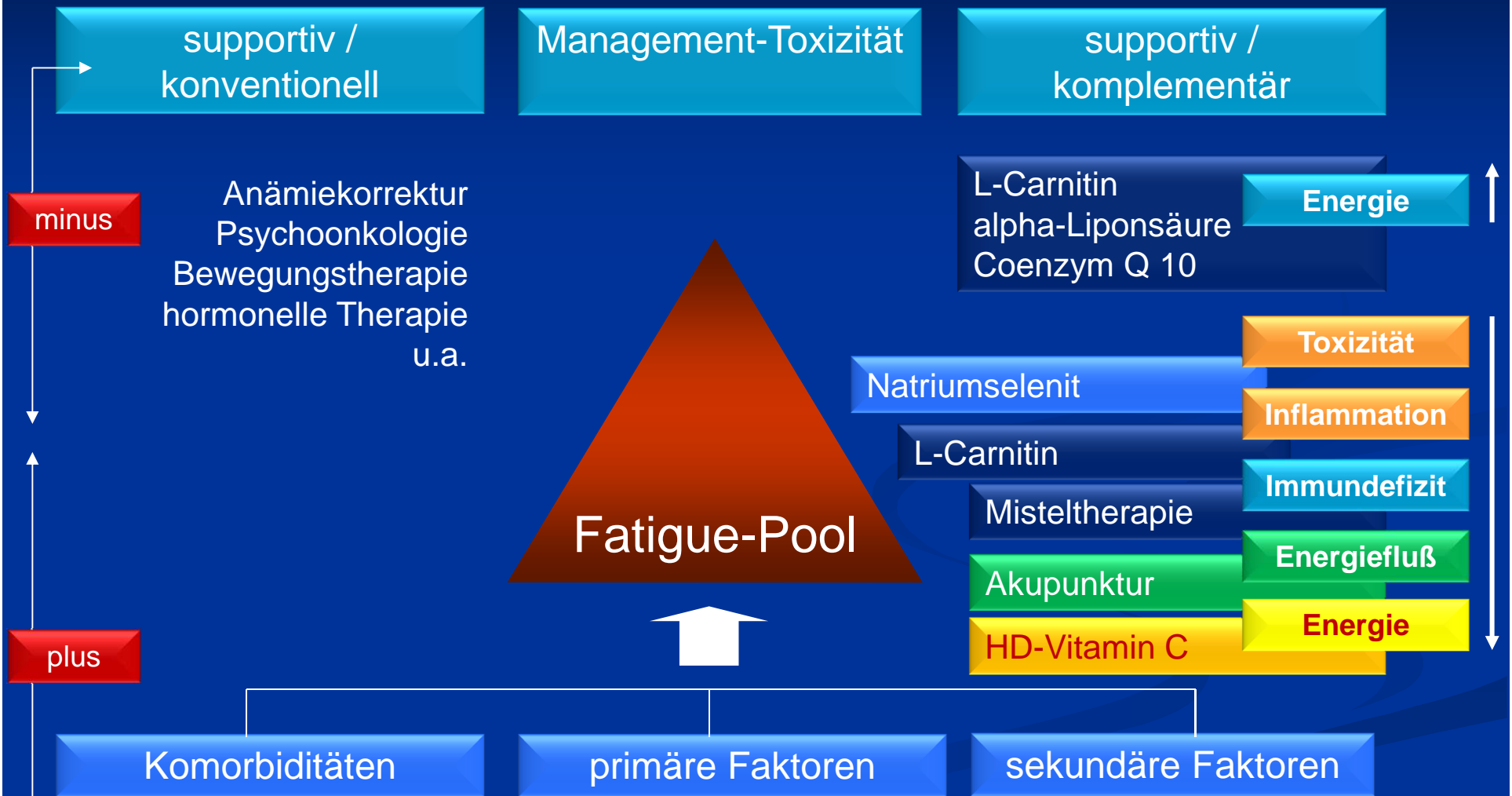
	Woche 1	Woche 12
Körpergewicht	43 kg	51 kg
BCM-Zellmasse	15,1 kg	19 kg
Albumin	3280 mg/dl	3870 mg/dl
Lymphozyten	1300 / $\mu$ l	2400 / $\mu$ l
Selen VB	74,3 $\mu$ g/L	118 $\mu$ g/L
freies Carnitin FC	18 $\mu$ mol/l	43,1 $\mu$ mol/l
AC : FC	0,92	0,19

# Kasuistik Fatigue-Management bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

## Verlauf ernährungsmedizinischer Parameter unter Therapie



# Konzept multimodales Fatigue-Management



# Fatigue



## Resumée

Fatigue - Therapie immer individuell gestalten

Klinische Subtypen erkennen

Effektive Therapie von Begleiterkrankungen

Ernährung des Körpers ist wichtig,  
aber  
die Nahrung der Seele und des Geistes  
sind nicht minder bedeutend !

aus: Agnes Glaus, Das Konzept Fatigue in der Onkologie: Definitionen, Hintergründe  
in: Weis J, Bartsch HH, Fatigue bei Tumorpatienten, Basel, Karger 2000 pp 1-13



Buchtipps zum Thema Mikronährstoffe

DEUTSCHE GESUNDHEITSHILFE

Die richtigen  
Mikronährstoffe  
bei Krebs

Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente  
in der Krebstherapie

**Komplementäre Onkologie**

[www.gesundheitshilfe.de](http://www.gesundheitshilfe.de)



## Onkologisches Zentrum Oberaudorf

### Klinik Bad Trissl

Abteilung Innere Medizin II / Onkologie und  
Komplementärmedizin

[peter.holzhauer@klinik-bad-trissl.de](mailto:peter.holzhauer@klinik-bad-trissl.de)

[info@ioz-muenchen.de](mailto:info@ioz-muenchen.de)

**Vielen Dank !**