

Die Mistel in der Behandlung des Fatigue-Syndroms bei Krebs: ein Fallbericht

KATHRIN WODE^{1, 2}, THOMAS SCHNEIDER², INGRID LUNDBERG³, GUNVER S. KIENLE⁴

- 1) Karolinska University Hospital, Södersjukhuset, S-11883 Stockholm, Schweden
- 2) ehemals Vidarkliniken, S-15391 Järna, Schweden
- 3) Södertälje Hospital, S-15286 Södertälje, Schweden
- 4) Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie D-79111 Freiburg, Deutschland

Die Mistel in der Behandlung des Fatigue-Syndroms bei Krebs: ein Fallbericht

■ Zusammenfassung

Bei Krebspatienten tritt sehr häufig ein schweres Erschöpfungssyndrom auf (*cancer-related fatigue CRF*) und führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung. Bestehende Behandlungsmöglichkeiten sind von nur begrenzter therapeutischer Wirksamkeit. In der komplementären Krebstherapie werden häufig Mistlextrakte eingesetzt; ihr möglicher Einfluss auf CRF wurde bislang jedoch nicht im Detail untersucht.

Eine 36-jährige Patientin, die seit 10 Jahren an einem rezidivierten Mammakarzinom erkrankt war und an einer schweren CRF litt, wurde über 2,5 Jahr komplementärmedizinisch mit Mistlextrakten behandelt. Während dieses Behandlungszeitraums ließ sich eine inverse Korrespondenz zwischen der Intensität der Misteltherapie und dem Ausmaß der Erschöpfung beobachten. Die Mistlextrakte scheinen einen günstigen, dosisabhängigen Effekt auf die CRF auszuüben. Obwohl solche Effekte bereits in klinischen Studien beobachtet wurden, waren sie bislang nie primäre Fragestellung einer eingehenderen Untersuchung. Weitere Forschung sollte diese Beobachtungen abklären.

■ Schlüsselwörter

Fatigue-Syndrom bei Krebs, Cancer-related fatigue, Erschöpfung, Brustkrebs, Misteltherapie, Fallbericht

Mistletoe treatment in cancer-related fatigue: a case report

■ Abstract

Cancer-related fatigue (CRF) is a major and very common disabling condition in cancer patients. Treatment options do exist but have limited therapeutic effects. Mistletoe extracts are widely-used complementary cancer treatments whose possible impact on CRF has not been investigated in detail. A 36-year-old Swedish woman with a 10-year history of recurrent breast cancer, suffering from severe CRF, started complementary cancer treatment with mistletoe extracts. Over two and a half years a correspondence was observed between the intensity of mistletoe therapy and the fatigue. Mistletoe extracts seemed to have a beneficial, dose-dependent effect on CRF. Although such effect has also been noted in clinical studies, it has never been the subject of detailed investigation. More research should clarify these observations.

■ Keywords

Cancer-related fatigue
Breast cancer
Mistletoe treatment
Case report

Dies ist die deutsche Übersetzung der Publikation Wode K, Schneider T, Lundberg I, Kienle GS: Mistletoe treatment in cancer-related fatigue: a case report. *Cases Journal* 2009, 2:77. doi:10.1186/1757-1626-2-77 (22 January 2009). Abgedruckt mit freundlicher Genehmigung von *Cases Journal* und *Cases Network*.

Abkürzungen

CRF:	<i>Cancer-related Fatigue</i>
D-FCP:	<i>Krankheitsfreier Krebspatient (Disease-free Cancer Patient)</i>
CAM	<i>Complementary and Alternative Medicine</i>
AM	<i>Anthroposophische Medizin</i>
DNS	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
ICD-10	<i>Internationale Klassifikation der Krankheiten</i>
MADRS-S	<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
DSM IV	<i>Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)</i>
RCT	<i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>
VAS	<i>Visuelle Analogskala</i>

Einleitung

Das Fatigue-Syndrom ist bei Krebspatienten ein sehr häufig anzutreffender Beschwerdekomples – *cancer-related fatigue* (CRF) –, der in jedem Stadium der Erkrankung auftreten kann. Dieses Erschöpfungssyndrom belastet die Patienten sehr; ihre Lebensqualität, ihre körperlichen und emotionalen Funktionen sind massiv beeinträchtigt und schon die normalen Alltagsaktivitäten können nicht mehr durchgeführt werden. Dies hat auch enorme ökonomische Konsequenzen (1–3). CRF zeigt sich an einer beständigen Erschöpfung und einem anhaltenden Gefühl der Abgeschlagenheit, die unabhängig von vorheriger Anstrengung bestehen, zu einem erhöhten Bedürfnis nach Ruhe und Schlaf führen, sich aber auch nach ausreichender Erholungszeit nicht bessern. Die Patienten sind in ihren körperlichen, geistigen und emotionalen Kapazitäten stark eingeschränkt (4, 5). Die Ursachen der CRF sind noch weithin unklar und die Forschungsaktivitäten in diesem Bereich sind im Vergleich zu anderen onkologischen Bereichen deutlich unterentwickelt (1, 3). Entstehung und Schwere der CRF wird durch vielfältige Faktoren beeinflusst: Art und Behandlung der Krebserkrankung, Zeitdauer nach Beendigung der Therapie, Einnahme von Medikamenten, Anämie, Schlafstörungen, Ernährungsstörungen, Schmerz, Aktivitätsniveau, psychosoziale Einflüsse und anderes (6). CRF kann jahrelang andauern und findet

Tab. 1: Klinische Studien zur Misteltherapie der Krebserkrankung, in denen die Veränderung der Fatigue untersucht wurde (sekundäres Zielkriterium)*

Patientenzahl	Studiendesign	Primäres Zielkriterium	Bewertung der Fatigue	Ergebnisse zur Fatigue **
Studien zur Mistelbehandlung				
233 Piao 2004	RCT (Mistel versus Lentinan)	QoL	TCM-Score	Verbesserung und Vorteil (Gesamt-TCM-Score signifikant)
272 Semiglasov 2004	RCT, doppelblind (Mistel versus Placebo)	QoL (GLQ-8, Spitzer uniscale)	1) GLQ-8 2) EORTC QLQ-C30	1) signifikanter Vorteil 2) keine Unterschiede bei Gesamtscore
352 Semiglasov 2004	RCT, doppelblind (Mistel versus Placebo)	QoL (FACT-G)	GLQ-8	signifikanter Vorteil
399 Steuer-Vogt 2001, 2006	RCT, offen, doppelblind (Mistel versus Nicht-Mistel)	krankheitsfreies Überleben	EORTC QLQ-C30	kein Vorteil
25 Bar-Sela 2004	Phase II-Studie (einarmig)	Tumorverlauf	Freie Angabe	Verbesserung
804 Friedel 2007	Retrospektiv-vergleichende epidemiologische Kohortenstudie (Mistel versus Nicht-Mistel)	Nebenwirkung konventioneller Krebsmedikamente, krankheitsbedingte Symptome, Karnofsky-Index, Krankenhausaufenthalt	Freie Angabe	Verbesserung und signifikanter Vorteil
396 Matthes 2007	Retrospektiv-vergleichende epidemiologische Kohortenstudie (Mistel versus Nicht-Mistel)	Nebenwirkung konventioneller Krebsmedikamente, krankheitsbedingte Symptome, Karnofsky-Index, Krankenhausaufenthalt	Freie Angabe	Verbesserung und signifikanter Vorteil
1442 Bock 2004	Retrospektiv-vergleichende epidemiologische Kohortenstudie (Mistel versus Nicht-Mistel)	Nebenwirkung konventioneller Krebsmedikamente	Freie Angabe	Verbesserung und signifikanter Vorteil
1248 Schumacher 2003	Retrospektiv-vergleichende epidemiologische Kohortenstudie (Mistel versus Nicht-Mistel)	Nebenwirkung konventioneller Krebsmedikamente	Freie Angabe	Signifikanter Vorteil
Studien zum Gesamtsystem der AM einschließlich Mistelbehandlung				
120 (44) Carlson 2004, 2006	Matched-Pair-Studie (AM versus Schulmedizin)	Lebensqualität	EORTC QLQ-C30	Verbesserung und leichter Vorteil
110 Heusser 2006	Einarmige Beobachtungsstudie	Lebensqualität	EORTC QLQ-C30	Signifikante Verbesserung

Referenzen siehe (17)

Verbesserung = Vorher-Nachher-Unterschied;

Vorteil = Unterschied der Vorher-Nachher-Veränderungen zwischen den Vergleichsgruppen

Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, AM: Anthroposophische Medizin,

TCM: Traditional Chinese Medicine Index, GLQ-8: Global Quality of Life Scale, FACT-G: Functional Assessment of Cancer

Therapy-General; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment Core Quality of Life Questionnaire;

SF-36: Short Form Health Survey (36 questions)

Nicht berücksichtigt wurden indirekte Angaben zur Fatigue, z. B. „Ich musste im Bett bleiben.“ Ebenfalls unberücksichtigt blieben drei Studien, welche zwar die QoL-Instrumente einschließlich der Fragen zur Fatigue umfassten, aber keine Details zur Fatigue auswiesen: zwei kleine Vergleichsstudien mittels EORTC QLQ-C30 (eine zeigte einen Vorteil auf, die andere nicht) sowie eine einarmige Studie, die mittels SF-36 eine Verbesserung zeigte.

Tab. 1

* Nach Publikation dieser Tabelle wurde noch eine weitere Studie (RCT) publiziert, in der bei 61 Patienten die Lebensqualität mittels dem EORTC QLQ-C30 erhoben wurde. Bezüglich der Fatigue zeigte sich unter Misteltherapie ein signifikanter Vorteil. (Tröger W, Jezdić S, Ždrale Z, Tišma N, Hamre HJ, Matijašević M: *Quality of Life and Neutropenia in Patients with Early Stage Breast Cancer: A Randomized Pilot Study Comparing Additional Treatment with Mistletoe Extract to Chemotherapy Alone. Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2009; 3 35–45)

sich auch bei tumorfreien Krebspatienten (*disease-free cancer patients*, D-FCP), insbesondere bei Brustkrebs-Patientinnen (bis zu 41%) (7, 8). Bei D-FCP scheint CRF enger mit psychosozialen Faktoren verknüpft zu sein (seelisches Leiden, Schlafstörungen, Aktivitätsniveau) als mit der spezifischen Krebsart oder deren Behandlungsweise oder -dauer. Eine Korrelation mit einem erhöhten Level proinflammatorischer Zytokine wurde kürzlich beschrieben (9). Bisher galt CRF nicht als ein Risikofaktor für Krankheitsrezidive; eine kürzlich erschienene Untersuchung beschrieb jedoch einen gerin-

gen Ausprägungsgrad der Erschöpfung als Prädiktor für ein langes rezidivfreies Intervall bei Brustkrebs-Patientinnen (10). Die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt. Körperliches Training, supportive Psychotherapien und medikamentöse Behandlung können einen positiven Einfluss haben (11, 12), scheinen aber im Behandlungsalltag oft nicht eine ausreichende Verbesserung zu erzielen, weshalb viele Patienten hinsichtlich einer möglichen Linderung ihrer Erschöpfung resignieren (2, 3).

Krebspatienten wenden häufig komplementäre Therapieverfahren an. Wässrige Extrakte der Europäischen

Tab. 2: Anamnese, Befund und Behandlung

Alter	Krankheitsstadium	Behandlung
26	Diagnose: Brustkrebs, linke Brust, 1,2 cm Histologie: mäßig differenziert, invasiv ductal, Elston-Ellis Grad II, Östrogen-Rezeptor-positiv, Progesteron-Rezeptor-positiv, S-Phase-Fraktion nicht bestimmbar, 2 von 18 Achsellymphknoten positiv, kein extranodales Wachstum, Eierstöcke gutartig TNM-Klassifikation: pT1 pN1 pMo	Chirurgie: • Lokale Resektion, nicht radikal • Quadrantenresektion mit axillärer Lymphknoten-dissektion, radikal • Bilaterale Ovariectomie Strahlentherapie: lokal 50 Gy, 2 Gy x 25 Hormontherapie: Tamoxifen 20 mg/Tag, Abbruch nach 4 Monaten wegen Nebenwirkungen (Missstimmung, schlechter Allgemeinzustand, Geräuschempfindlichkeit – die Symptome verschwanden nach Beendigung der Therapie)
34	Beginn schwerer Fatigue	
35	Rezidiv: Knochenmetastasen des Brustkrebses im Sternum, bestätigt durch zwei Feinnadelpunktionen (FNAB), Hormonrezeptorstatus negativ, MIB-1 30 %, HER-2 negativ. Computertomographie: Zwei Befunde in der Lunge, 6 mm, als mögliche Metastasen eingestuft Komplette radiologische und klinische Remission Diffuser Schmerz insbesondere in Knien	Besserung der Fatigue für einige Monate nach Chemo- und Radiotherapie Palliative Chemotherapie: FEC-6o (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid), nach 5 Zyklen wegen Nebenwirkungen abgebrochen (Kopfschmerz, Übelkeit, Schmerzen, Angst) Strahlentherapie: Sternum 39 Gy, 13 Gy x 3 Bisphosphonate, von der Patientin nach einem Monat mangels Besserung abgesetzt.
36	Schwere Fatigue	10-tägiger Rehabilitationsaufenthalt in einer AM-Klinik Beginn der Misteltherapie
36–38	Fatigue in unterschiedlicher Intensität Kein Rezidiv	Misteltherapie: individuell angepasste Dosierung und wiederholte Unterbrechungen (siehe Text und Abb. 1)
Abkürzungen		
TNM	Tumor Nodes Metastases	
Gy (Gray)	SI-Einheit für Energiedosis	
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie	
MIB-1	Proliferationsmarker (Mindbomb homolog 1)	
HER-2	human epidermal growth factor receptor 2 (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)	
FEC	Fluorouracil Epirubicin Cyclophosphamid	

Mistel (*Viscum album L.*), die im Kontext der Anthroposophischen Medizin (AM) in die Krebstherapie eingeführt wurden (13, 14), gehören dabei zu den häufigsten komplementären Krebstherapien. Die biologischen Eigenschaften von Mistelextrakten wurden eingehend analysiert und verschiedene pharmakologisch aktive Bestandteile isoliert. Mistelextrakte zeigen *in vitro* starke zytotoxische und wachstumshemmende Effekte, insbesondere durch die Induktion der Apoptose, sie können aber auch die DNS in mononukleären Zellen stabilisieren; sie stimulieren das Immunsystem (*in vivo* und *in vitro* Aktivierung von Monozyten/Makrophagen, Granulozyten, natürlichen Killerzellen, T-Zellen, Induktion einer Vielzahl von Zytokinen) und sie können Endorphin freisetzen (13, 15). Nach Injektion in tumortragende Tiere zeigen sich wachstumshemmende und tumorreduzierende Effekte (13, 15). Mistelextrakte werden, allein oder in Kombination mit Operation, Chemotherapie, Bestrahlung oder Hormontherapie, bei allen Krebsarten und in

allen Krankheitsstadien eingesetzt, um die Lebensqualität und das Allgemeinbefinden zu verbessern, Nebenwirkungen onkologischer Behandlung zu vermindern, eine Immunsuppression zu verbessern und die progressionsfreie Zeit sowie die Überlebenszeit zu verlängern (13). Die beste Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien bezieht sich auf die Verbesserung der Lebensqualität und die Reduktion von Nebenwirkungen durch Chemotherapie und Bestrahlung. Die meisten Studien beschreiben auch einen Vorteil für die Überlebenszeit, wobei die betreffenden Studien jedoch oft methodische Einschränkungen aufweisen. Mistelextrakte sind in der Regel gut verträglich und weisen keine oder nur geringe Nebenwirkungen auf (14). Ärzte, die mit Mistelextrakten behandeln, beobachten oft eine merkliche Besserung der Erschöpfung nach einigen Monaten der Misteltherapie, und sie orientieren sich sogar an dem Ausmaß der Erschöpfung bei der individuellen Anpassung der Dosierung. Gleichwohl wurde die CRF bislang noch nicht als primäre Fragestellung in einer klinischen Studie zur Misteltherapie untersucht (13, 14, 16). Als Unterpunkt in der Lebensqualitätserhebung wurden jedoch positive Ergebnisse hinsichtlich des Parameters Fatigue erhoben (17). So zeigten etwa zwei Studien, in denen die stationäre Krebsbehandlung von Patienten in AM-Krankenhäusern untersucht wurde (18, 19), eine signifikante Verbesserung der Fatigue (Tab. 1).

Der folgende Fallbericht, der einer üblichen Behandlungsroutine entnommen ist, schildert den Fall einer tumorfreien Brustkrebs-Patientin, die an einer schweren CRF litt und diesbezüglich ein auffälliges Reaktionsmuster auf die Applikation von Mistelextrakten zeigte.

Fallbericht

Krankengeschichte und Aufnahmebefund

Eine 36-jährige schwedische Patientin mit der Vorgeschichte einer rezidierten Brustkrebserkrankung und schwerer CRF stellte sich in der Vidarklinik in Schweden vor. In der Vidarklinik wird eine integrierte AM-Gesundheitsversorgung in stationärem und ambulantem Umfeld durchgeführt (16, 18), in erster Linie für Patienten mit Krebserkrankungen, stressbedingten Erkrankungen oder chronischen Schmerzsyndromen. Die Patientin war 10 Jahre zuvor erstmals an Brustkrebs mit positivem Befall der Lymphknoten erkrankt und kurativ behandelt worden (Details zu Anamnese, Befunden und Behandlung siehe Tab. 2). Zusätzlich zur chirurgischen Resektion waren beide Eierstöcke entfernt worden (im Rahmen einer klinischen Studie); die Patientin war adjuvant bestrahlt und mit Hormonen behandelt worden, die allerdings wegen Nebenwirkungen nach 4 Monaten wieder abgesetzt werden mussten. 8 Jahre später begann die Patientin an extremer Erschöpfung zu leiden, und wiederum ein weiteres Jahr später wurde ein Rezidiv des Brustkrebses entdeckt: eine tastbare Brustbein-Metastase, zweifach histologisch gesichert durch ultraschallgeführte Feinnadelbiopsie. Die Metastase war hormonrezeptor-negativ, im Gegensatz zum primären Mamma-

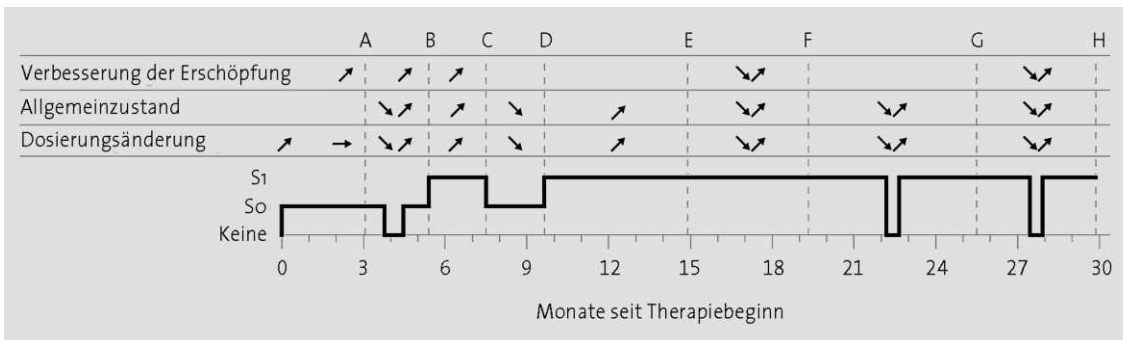


Abb. 1
Verlauf von Misteldosierung, Erschöpfung und Allgemeinzustand (Schmerzen, Übelkeit, Stimmung, Kopfschmerzen).
↗ Verbesserung der Symptome,
↘ Verschlechterung der Symptome,
→ keine Veränderung der Symptome.
So – Serie 0,
S1 – Serie 1.
Buchstaben (A, B, ...) beziehen sich auf die Beschreibung im Text.

karzinom. Das Computertomogramm zeigte zwei weitere kleine Veränderungen in den Lungen, die als mögliche Metastasen interpretiert wurden. Die Patientin erhielt eine palliative Chemotherapie, die aber aufgrund schwerer Nebenwirkungen nach 5 Zyklen beendet wurde. Anschließend erhielt sie eine Bestrahlungstherapie des Brustbeins. Beide Behandlungen zeigten ein gutes klinisches und radiologisches Ergebnis: die Brustbein-Metastase war nicht mehr tastbar, und die Folgeuntersuchungen mittels Computertomographie und Knochenszintigramm zeigten eine komplette Remission. Auch im Anschluss daran zeigte sich keine weitere Krankheitsaktivität, weder radiologisch noch klinisch.

Acht Monate nach der Strahlentherapie wurde die Patientin für eine 10-tägige onkologische Rehabilitation in die Vidarklinik aufgenommen. Sie fühlte sich in einem schlechten Allgemeinzustand, litt an migräneartigen Kopfschmerzen, Schwindelanfällen und klagte über diffuse Schmerzen im ganzen Körper. Die Erschöpfung und Abgeschlagenheit hatte sich nach der Strahlentherapie vorübergehend gebessert, hatte dann aber nach einigen Monaten wieder deutlich zugenommen und beeinträchtigte nun ihre Alltagsaktivitäten erheblich und zwang sie zu mehreren täglichen Ruhephasen. Obwohl sie sich müde fühlte, blieb sie dennoch körperlich aktiv, indem sie mehrmals am Tag mit ihrem Hund spazieren ging. Sie schlief gut und fühlte sich weder depressiv noch ängstlich. Sie war vergesslich, hatte aber keine Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren. Körperliche Untersuchungen (einschließlich des Brustbeins) und Routine-Blutuntersuchungen waren unauffällig. Was ihre soziale Situation anging, so lebte sie als alleinerziehende Mutter mit ihrem mittlerweile 14-jährigen Sohn – wie bereits 10 Jahre zuvor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Schon damals hatte sie eine gewisse Erschöpfung wahrgenommen, hatte diese aber seinerzeit auf ihre Lebensumstände als alleinerziehende Mutter eines Vierjährigen zurückgeführt. Ohne (abgeschlossene) Berufsausbildung, arbeitete sie in verschiedenen Kurzzeitanstellungen bis zu ihrem Rückfall; seither ist sie krankgeschrieben.

Behandlung

Während der Rehabilitation in der Vidarklinik wurden verschiedene AM-Therapien eingesetzt – Medikamente, Kunsttherapie und physikalische Therapien – und insbesondere eine Misteltherapie begonnen (Isca-dor® M).

Das primäre Ziel der Mistelbehandlung war die Verbesserung des Allgemeinbefindens, der Lebensqualität und der Erschöpfung; darüber hinaus erhoffte man sich auch einen eventuellen positiven Einfluss auf die Krebserkrankung selber. Die Mistelbehandlung folgte den üblichen Empfehlungen, d. h. subcutane Injektionen der Serie 0, Serie I oder Serie II (Serie II wurde in diesem Fall nicht angewendet): Serie 0 bedeutet 7 Injektionen in niedriger Dosierung (2 x 0,01 mg/ml, 2 x 0,1 mg/ml, 3 x 1 mg/ml); Serie I bedeutet 7 Injektionen in höherer Dosierung (2 x 0,1 mg/ml, 2 x 1 mg/ml, 3 x 10 mg/ml). Die Therapie beginnt mit wiederholten Injektionen der Serie 0 (drei Injektionen pro Woche z. B. Montag, Mittwoch, Freitag) über fünf Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Pause. Nach dieser Pause wird, je nach Befinden der Patienten, die Serie 0 wiederholt oder es werden Injektionen nach Serie I durchgeführt. Die Mittelapplikation kann auf die Reaktionen des Patienten (Allgemeinbefinden, spezifische Symptome, Hautrötungen) individuell abgestimmt werden: Zwischen den Serien kann gewechselt werden; die Intervalle innerhalb der Serien oder die Pausen nach den fünfwöchigen Behandlungszyklen können verlängert oder verkürzt werden.

Die Behandlung wurde von der Patientin gut vertragen: Nach ihrer Entlassung aus der 10-tägigen stationären Behandlung fühlte sie sich körperlich stärker, innerlich ruhiger und verspürte weniger Schmerzen. Nach der Entlassung wurden alle anderen AM-Therapien und Arzneibehandlungen beendet, die Misteltherapie jedoch wurde zu Hause weitergeführt.

Krankheitsverlauf unter Misteltherapie

Die Misteltherapie wurde über drei Jahre fortgeführt. Aufgrund der großen Entfernung zwischen dem Wohnort der Patientin und der Klinik wurden die weiteren Konsultationen bezüglich der Misteltherapie telefonisch durchgeführt. Die Häufigkeit der Telefonate richtete sich nach den Bedürfnissen der Patientin, wobei die Zeitstände zwischen Wochen und Monaten variierten. Bei jedem Kontakt wurden die Dosierung des Mistelpräparats sowie die Informationen über das Allgemeinbefinden und/oder die Erschöpfung ärztlich dokumentiert.

Während dieser Zeit wechselte die Dosierung der Mistelextrakte erheblich. Dabei erfolgte die Veränderung der Dosierung im Allgemeinen auf Empfehlung der Ärztin, während wiederholte Unterbrechungen der Therapie von der Patientin selber beschlossen wurden. Ihre Gründe für die wiederholte Aussetzung der Therapie

Tab. 3: Entwurf der ICD-10-Kriterien für CRF

A1*	Müdigkeit, Energiemangel oder inadäquat gesteigertes Ruhebedürfnis
A2	Gefühl der generalisierten Schwäche oder Gliederschwere
A3	Konzentrationsstörungen
A4	Mangel an Motivation oder Interesse, den normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen
A5	Gestörtes Schlafmuster (Schlaflosigkeit oder übermäßiges Schlafbedürfnis)
A6	Erleben des Schlafs als wenig erholsam
A7	Gefühl, sich zu jeder Aktivität zwingen zu müssen
A8	Ausgeprägte emotionale Reaktion auf die empfundene Erschöpfung (z. B. Niedergeschlagenheit, Frustration, Reizbarkeit)
A9	Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltags
A10	Störungen des Kurzzeitgedächtnisses
A11	Nach körperlicher Anstrengung mehrere Stunden andauerndes Unwohlsein
B	Die Symptome verursachen ein klinisch bedeutsames Leiden oder beeinträchtigen die sozialen, beruflichen oder andere wichtige Aspekte des täglichen Lebens
C	Die Anamnese, ärztliche Untersuchung oder Laborbefunde lassen darauf schließen, dass die Symptome Folge einer Krebserkrankung oder einer Krebstherapie sind
D	Die Symptome sind nicht in erster Linie die Folge einer parallel bestehenden psychischen Erkrankung, wie Depression, Somatisierung oder Delir

Eine CRF ist diagnostiziert, wenn an zwei aufeinander folgenden Wochen des vergangenen Monats sechs (oder mehr) der o. g. Symptome jeden Tag oder fast jeden Tag bestanden, und wenn mindestens eines davon erhebliche Müdigkeit war (A1) (4, 5).

lagen zum einen in der Tatsache, dass sich die Erschöpfung so weit gebessert hatte, dass sie nun gut damit leben konnte, und zum anderen in ihrem Unbehagen, eine Krebstherapie zu bekommen, obwohl man sie als tumorfrei eingestuft hatte. Insgesamt berichtete die Patientin von einer über die Zeit sehr unterschiedlichen Ausprägung der Erschöpfung und einem stark wechselndem Allgemeinbefinden. Dabei zeichnete sich eine enge zeitliche Korrespondenz zwischen der Mistelbehandlung einerseits und dem Ausmaß der Erschöpfung und dem Allgemeinzustand der Patientin andererseits ab. Das übliche Muster bestand aus einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und einer Zunahme der Erschöpfung während längerer Behandlungspausen oder bei Dosisverminderung; und umgekehrt einer Verbesserung, wenn die Misteltherapie wieder begonnen oder intensiviert wurde.

Hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs (A, B, ...) wie in *Abb. 1* dargestellt.

(A) Erhebung 3 Monate nach der Rehabilitation. Nach einer Phase mit sehr wechselhaft ausgeprägter Erschöpfung und wiederholten Schweißausbrüchen während der ersten Wochen der Misteltherapie führte die Patientin die Mistelinjektionen in So weiter fort und fühlte sich weniger erschöpft. Aufgrund der lokalen Hautreaktionen wurde die Misteldosierung nun leicht herabgesetzt.

(B) Die Patientin hatte auf eigenen Entschluss die Misteltherapie für einige Wochen unterbrochen; während dieser Zeit verschlechterte sich ihr Allgemeinbefinden. Nachdem sie die Injektionen dann wieder begonnen hatte, besserte sich ihr Zustand wieder: Sie fühlte

sich kräftiger, litt weniger an Kopfschmerzen, die Übelkeit verschwand und sie beschrieb sich als weniger erschöpft. Sie war mit ihrer gesamten Verfassung zufrieden. Die Misteldosierung wurde nun aufgrund der guten klinischen Wirkung von So auf S1 erhöht.

(C) Sie beschrieb eine Verbesserung der Erschöpfung wie auch ein besseres Allgemeinbefinden während der zwei Monate, in denen die höhere Dosierung gegeben wurde. Die Misteldosierung wurde nun, wegen der lokalen Hautreaktion, wieder von S1 auf So gesenkt.

(D) Sie berichtete, dass sie sich unter der verminderten Dosierung So „leblo“ fühle und dass sie vermehrt generalisierte Schmerzen habe. Die Dosierung wurde nun auf S1 erhöht.

(E) Beim nächsten Kontakt nach 5,5 Monaten berichtete die Patientin über ein besseres Allgemeinbefinden mit der höheren Dosierung, aber sie fühle sich müde und abgeschlagen an Tagen ohne Mistelinjektion. Die Dosierung blieb unverändert bei S1.

(F) Die Patientin verminderte die Gesamtdosierung, indem sie das Injektionsschema nach eigenem Ermessen veränderte: Anstatt nach jeder zweiten legte sie bereits nach überhaupt jeder Serie eine einwöchige Pause ein. Sie berichtete, dass sich ihr Allgemeinbefinden (Schmerzen, Übelkeit, Erschöpfung) während dieser einwöchigen Pausen verschlechterte. Während der anschließenden Phasen mit Injektionen wurden allerdings ihr Allgemeinzustand und ihre Erschöpfung stets wieder wesentlich besser. In *Abb. 1* ist zur Verdeutlichung nur eine einzige solche Unterbrechung grafisch dargestellt.

Die Patientin bemerkte auch eine Zunahme der Erschöpfung an Sonntagen, wohingegen sie sich an Montagen regelmäßig wieder besserte (die Injektionen wurden montags, mittwochs und freitags durchgeführt). Die Misteldosierung wurde daraufhin erhöht, indem die Pausen zwischen jeder Serie von einer Woche auf 4 Tage verkürzt wurden.

(G) Die Patientin berichtete, dass sie sich während längerer Unterbrechungen der Misteltherapie deprimiert fühlte. Nach erneuter Aufnahme der Mistelinjektionen erholte sie sich wieder vollständig. Bedauerlicherweise gibt es keine Aufzeichnungen zu Dauer und Anzahl dieser längeren, von der Patientin selbst veranlassten Unterbrechungen. In *Abb. 1* wird nur eine dieser Unterbrechungen aufgeführt, um die Korrelation darzustellen.

(H) Die Patientin unterbrach die Mistelinjektionen aus eigenem Entschluss für zwei Wochen; während dieser Zeit fühlte sie sich schlecht, zitterte bei körperlicher Anstrengung wie Spaziergängen mit ihrem Hund, war kraftlos und litt häufiger an Übelkeit. Diese Symptome verschwanden wieder nach Fortsetzen der Injektionen, und die Patientin fühlte sich wieder wie vor der Unterbrechung der Therapie.

Alles in allem konnte die Erschöpfung der Patientin nie vollständig behoben werden, ihre allgemeine Leistungsfähigkeit blieb dauerhaft eingeschränkt und sie wurde weiterhin krankgeschrieben. Psychologisch

kämpfte sie mit dem Widerspruch, dass sie vormalig in einem unheilbaren, palliativen Krankheitsstadium gewesen war, anschließend aber als tumorfrei eingestuft wurde. Die Tatsache, dass sie fortgesetzt eine Krebsbehandlung erhielt (Misteltherapie) verstärkte ihre Verwirrung und da sie sich aufgrund der schweren Erschöpfung nicht gut fühlte, wusste sie nicht, was sie glauben sollte.

Nach 30 Monaten verschlechterte sich ihr Allgemeinzustand; sie hatte starke Rückenschmerzen, litt an Magenschmerzen und unter Gewichtsverlust. Dies ließ den Verdacht eines Rezidivs der Brustkrebskrankung aufkommen, was aber in mehreren radiologischen und klinischen Untersuchungen sowie Laboruntersuchungen nicht bestätigt werden konnte. Es wurde deshalb weiterhin davon ausgegangen, dass sich die Patientin in einer kompletten Remission befinde. Sie beendete die Misteltherapie endgültig nach insgesamt 36 Monaten. Ihre Gründe für diesen Entschluss waren: zunehmende Schweißausbrüche nach Erhöhung der Dosierung, ihr anhaltendes Unbehagen mit der andauernden Anwendung einer Krebsbehandlung, die abratende Einstellung ihres Onkologen und die Tatsache, dass ihr Hausarzt ein intensives Behandlungsprogramm mit Physiotherapie samt kombinierter Beschäftigungs- und supportiver Psychotherapie initiiert hatte, um ihr den Weg zurück in die Arbeitswelt zu erleichtern. Dieses intensive Behandlungsprogramm führte dazu, dass sie sich vollkommen ausgelaugt fühlte und keinerlei Kraft für irgendetwas anderes mehr aufbringen konnte. Bedauerlicherweise hat dieses Behandlungsprogramm bislang nicht die Erwartungen erfüllen können.

Differentialdiagnose und begleitende Therapien

Die Diagnose der *Cancer-related Fatigue* wurde anhand der ICD-10-Kriterien (Tab. 3) bestätigt (4, 5); 9 der 11 Kriterien waren erfüllt, einschließlich des Hauptkriteriums A1. (Für eine Bestätigung des Befunds müssen mindestens 6 der 11 ICD-10-Kriterien einschließlich A1 erfüllt sein (4)).

Andere Diagnosen, die zu einer schweren Erschöpfung führen können, wurden weitgehend ausgeschlossen: Während des gesamten Beobachtungszeitraums zeigte die Patientin keinerlei Anzeichen für eine typische Depression (*major depression*). In der formalen Bewertung nach der Montgomery-Asberg Depression Rating Skala (MADRS-S) erzielte sie 12 von 54 möglichen Punkten – 11 Punkte stellen die Grenze zu „keine Depression“ dar (20); auch in einem strukturierten Telefon-Interview, das den DSM-IV-Kriterien für *major depression* folgte, zeigte sie keine depressiven Symptome. Die Patientin befand sich in einer schwierigen Lebenssituation, und psychologische Einflüsse hatten wahrscheinlich auch einen Einfluss auf die Erschöpfung und das Allgemeinbefinden. Jedoch war die psychosoziale Situation der Patientin insgesamt weitgehend stabil und konnte von daher die erheblichen Schwankungen der gesundheitlichen Verfassung nicht erklären. Auch gab es keinen Anhalt dafür, dass der Erschöpfung eine weitere spezifische psychische Belastung (*psychological distress*) zu-

grunde gelegen hätte (5). Es gab auch keinen Grund, ein *Chronic Fatigue Syndrome* oder ein *Burn-out Syndrome* zu vermuten. Eine *hormon*-induzierte Erschöpfung – frühe Menopause als Folge der Entfernung der Eierstöcke (Ovarektomie) – war wegen des Fehlens einer zeitlichen Verknüpfung unwahrscheinlich: Die Erschöpfung war erst sieben Jahre später aufgetreten. Eine *strahleninduzierte Kardiomyopathie* als Ursache wurde ebenfalls ausgeschlossen: Die Erschöpfung war schon ein Jahr vor der Strahlenbehandlung des Brustbeins aufgetreten und ein Echokardiogramm zwei Jahre nach der Strahlentherapie zeigte einen normalen Befund. Eine *Hypothyreose* und eine *Anämie* wurden ebenfalls mehrfach ausgeschlossen.

Die Patientin nahm von sich aus gelegentlich Vitamin-B12-Präparate ein, bemerkte aber keine Veränderung der Erschöpfung, die mit dieser Einnahme korreliert hätte. Tatsächlich wurde nach der hier beschriebenen Behandlungs- und Beobachtungszeit ein Vitamin-B12-Mangel festgestellt, aber auch nach erfolgreicher Vitamin-B12-Substitution zeigte sich keinerlei Veränderung der Erschöpfung. Die verschiedenen Therapien, die während der Rehabilitation in dem AM-Krankenhaus durchgeführt wurden, wurden alle mit ihrer Entlassung beendet. Die Patientin erhielt kein spezifisches Trainingsprogramm, ging aber von sich aus mehrmals täglich spazieren. Auch dies korrelierte jedoch nicht mit dem Ausmaß ihrer Erschöpfung.

Diskussion

Dieser Fall ist bemerkenswert, da die Patientin während einer zweieinhalbjährigen Beobachtungsdauer spontan über erhebliche Veränderungen ihrer Erschöpfung und ihrer allgemeinen Verfassung berichtete, die mit der Verabreichung und Dosierung der Misteltherapie korrespondierten: Verminderung der Dosierung (ärztlich verschrieben) und Therapieunterbrechungen (aus eigener Entscheidung der Patientin) zogen meist eine Verschlimmerung der Erschöpfung und/oder des Allgemeinbefindens nach sich, wohingegen eine Erhöhung der Dosierung oder die Wiederaufnahme der Behandlung zu einer Verbesserung der Erschöpfung und des Allgemeinbefindens führten.

Erklärungen für diese Beobachtungen können nach jetzigem Wissensstand nur hypothetischer Natur sein. Von der Misteltherapie wird häufig berichtet, dass sie die Lebensqualität verbessert (13, 14). Eine Reihe klinischer Studien, die den Einfluss der Mistelbehandlung auf die Lebensqualität untersuchten, erfassten auch Fatigue und beobachteten positive Verläufe (Tab. 1); keine von ihnen hatten jedoch CRF bei D-FCP untersucht. Die biologischen Faktoren, die bei der Beeinflussung der CRF eine Rolle spielen, können derzeit nur Gegenstand von Spekulationen sein, hauptsächlich weil die Faktoren, die der CRF zu Grunde liegen, noch weitgehend unbekannt sind. Endorphine können beteiligt sein, da diese bei einer Mistelbehandlung erhöht werden; desgleichen das Zytokin-Netzwerk, in welches die Mistelextrakte ebenfalls ein-

Tab. 4: Fragen zur Erhebung der Ausprägung und des zeitlichen Verlaufs der Fatigue, einzusetzen in der täglichen Alltagspraxis mit begrenzten zeitlichen Valenzen für eine eingehendere Erhebung (22)

1.	Fühlen Sie sich erschöpft?
2.	Falls ja, wie schwer war die Erschöpfung/Müdigkeit in der vergangenen Woche im Durchschnitt? (Einfache 0–10 Beurteilungsskala kann verwendet werden, z. B. 0–3 leichte Fatigue, 4–6 mäßige Fatigue, 7–10 schwere Fatigue)
3.	Wie beeinträchtigt die Erschöpfung/Müdigkeit Ihre Alltagsaktivitäten?

greifen¹. Allerdings können auch andere oder mehrere Faktoren – auch psychologischer Natur – beteiligt sein.

Unabhängig von möglichen kausalen Erklärungen sind die Beobachtungen dieses Falles klinisch relevant. Das Fatigue-Syndrom der Krebserkrankung ist ein gravierendes und ungelöstes Problem sowohl während der Phase der manifesten Krebserkrankung als auch in den Jahren nach einer kurativen Therapie. CRF hat tiefgreifenden Einfluss auf die Lebensqualität (1, 3). Die Patienten empfinden die Erschöpfung als das größte ihrer Probleme und fühlen sich dadurch stärker beeinträchtigt als durch andere Begleitsymptome der Krebserkrankung wie Angst, Schmerz, Übelkeit, Haarverlust, Depression, Haarausfall (3, 21). Die Erschöpfung belastet alle zentralen Aspekte ihres Lebens, ihr Leistungsvermögen – in Beruf und Familie –, ihre sozialen Kontakte und auch schlicht die Möglichkeit, das Leben einfach nur genießen zu können (3). Angesichts der Schwere und Häufigkeit dieser tumorspezifischen Erschöpfung überrascht es, dass bislang relativ wenig Forschung zur Erklärung und suffizienten Linderung der CRF durchgeführt wurde. Die Behandlungsmöglichkeiten sind nach wie vor begrenzt: Vorwiegend werden verhaltenstherapeutische Maßnahmen oder Bewegungs- und psychosoziale Maßnahmen durchgeführt, und es gibt einige wenige medikamentöse Ansätze. Diese Therapien zeigen in der Tat positive Ergebnisse bezüglich einer Verringerung der Erschöpfung, sind aber nur von begrenzter klinischer Effektivität für den Einzelnen und sprechen nicht bei allen Patienten an. Ihre Wirksamkeit auf das Fatigue-Syndrom bei D-FCP bleibt im Wesentlichen eine offene Frage (6, 11, 12). Folglich gibt es hier einen dringenden Bedarf, neue Therapieansätze und -möglichkeiten zu finden.

Die hier beschriebenen Beobachtungen müssen in ihrem Kontext interpretiert werden; der Fallbericht stammt aus der alltäglichen Praxis und wurde nicht für nachfolgende Berichte (und Auswertungen) extra konzipiert. Er weist damit wichtige Einschränkungen auf: So wurde kein gängiger und anerkannter Fragebogen verwendet, um die Veränderungen der Erschöpfung und deren Einfluss auf das tägliche Leben zu erfassen. Verschiedene validierte, differenzierte und multi-dimensionale Methoden wären verfügbar, um das Fatigue-Syndrom zu erheben und zu bewerten; sie dienen aber in erster Linie als Instrumente für die klinische Forschung

und sind für den Einsatz im klinischen Alltag sehr aufwändig. In der Routinesituation können eher einfache Fragen eine Orientierungshilfe darstellen, um den Grad der Erschöpfung und deren langfristige Auswirkungen abzuschätzen (z. B. Tab. 4) (22). Unabhängig davon, welche Bewertungsmethode eingesetzt wird, muss sich der Arzt schlussendlich ohnehin auf die subjektive Einschätzung seines Patienten verlassen. In diesem Sinne sollte die in diesem Fallbericht präsentierte medizinische Information auch eine pragmatische Beurteilung der Krankheitsgeschichte ermöglichen.

Man könnte einwenden, dass allein schon der Akt der ärztlichen Verordnungen die Erwartungen der Patientin beeinflusst und sich auf das Erleben ihrer Erschöpfung und ihre Allgemeinbefindens ausgewirkt haben könnte. Es war jedoch im Wesentlichen die Patientin selbst, die entschied, die Behandlung zu unterbrechen, sobald sie sich besser fühlte oder wenn ihr der psychologische Konflikt – eine Krebstherapie fortzusetzen, obwohl sie als tumorfrei galt – zu sehr zusetzte. Und trotz dieser starken Beweggründe war es auch wiederum sie selbst, die beschloss, die Behandlung von sich aus wieder aufzunehmen. Dass das Ergebnis über mehr als zwei Jahre lang primär das Resultat eines verzerrten Berichts durch die Patientin sein könnte (*reporting bias*), halten wir für wenig wahrscheinlich. Darüber hinaus erscheint es angesichts der Schwere der Beeinträchtigung durch die CRF und ihrer Therapieresistenz unwahrscheinlich, dass diese Erschöpfung sich allein schon durch bloße Therapieverschlüsse eines Arztes verbessern lasse. Im Übrigen fanden systematische Auswertungen klinischer Studien zur Behandlung von Krebspatienten nur eine marginale oder gar keine Verbesserung der Lebensqualität und des Allgemeinzustandes durch suggestive Placebo-Effekte (23).

Der hier vorgestellte Fall bietet Einblick in die Routinebehandlung einer Krebspatientin mit Erschöpfung und in ihre spontan berichteten Veränderungen und Eindrücke. In dieser Hinsicht bietet dieser Fallbericht Informationen, die üblicherweise in klinischen Studien nicht dokumentiert werden: das Leiden der Patientin, die Hartnäckigkeit der Erschöpfung, die Not durch ihre scheinbare Unheilbarkeit, die verringerte Lebensqualität, die Arbeits-/Erwerbsunfähigkeit und die multi-dimensionalen Aspekte dieses Zustands. Kontrollierte Studien zum Fatigue-Syndrom erfassen diese Dimensionen nur selten, obwohl sie für den Patienten so überaus bedeutend sind. So weisen die RCTs zu pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapien von CRF üblicherweise nur kurze Beobachtungszeiträume auf; sie untersuchen nicht die langfristigen Erfolge oder ggf. sogar Heilungen, sondern – bestenfalls – kurzzeitige Besserungen mit begrenzter klinischer Bedeutung für den einzelnen Patienten; und sie konzentrieren sich auf Fatigue, die im Kontext mit Chemotherapie, Strahlentherapie oder Operationen auftritt oder aber in der palliativen Situation. Aus diesen RCTs können keine Rückschlüsse gezogen werden, wie die lähmende Erschöpfung bei tumorfreien Krebspatienten (unabhängig von Krebstherapien) derart behandelt werden kann, dass eine aus-

Anmerkung

¹⁾ Übersicht siehe (13, 15)

reichende Linderung eintritt und die normale Funktionsfähigkeit wieder hergestellt wird (11, 12).

Bedauerlicherweise verschwand die Erschöpfung bei unserer Patientin nie vollständig und kehrte nach dem endgültigen Abbruch der Misteltherapie wieder komplett zurück. Dies ermöglichte andererseits die Beobachtungen der Korrespondenz des Reaktionsmusters. Die therapeutische Wirkung der Mistelbehandlung erscheint beachtenswert, wenn man bedenkt, dass es bislang keine heilenden und kaum lindernden Therapiemöglichkeiten für CRF gibt. Aus Sicht der Anthroposophischen Medizin war ungünstig, dass die Behandlung der Patientin über eine große Distanz geschah; der persönliche Kontakt gilt als wesentlich und hätte vielleicht eine umfassendere Unterstützung durch ein multimodales AM-Therapiekonzept ermöglicht – beispielsweise mit Kunsttherapie (24), Bewegungstherapien und körperlichen Maßnahmen –, und dies hätte vielleicht zu einer nachhaltigeren Verbesserung geführt.

Zukünftige Studien zur Krebsbehandlung mit Mistel-extrakten sollten mögliche Auswirkungen auf das Fatigue-Syndrom – insbesondere bei D-FCP – unter Einsatz gängiger Evaluationsinstrumente (2, 6, 25) untersuchen. Untersucht werden sollten auch spezifische Fragen zu Dosierung, Behandlungspausen, geeigneten Mistelpräparaten und begleitenden Therapien. Beim Design der entsprechenden Studien muss berücksichtigt werden, dass Mistelextrakt-Injektionen selbst gelegentlich eine kurzzeitige Müdigkeit hervorrufen können, nämlich im Zuge von leichten dosisabhängigen grippeähnlichen Nebenwirkungen (13). Neben einer durchschnittlichen Überlegenheit im Vergleich zur Kontrollgruppe sollte aber dabei auch die ausreichende und nachhaltige Besserung im einzelnen Patienten sorgfältig erhoben werden. Wendet sich der behandelnde Arzt in der alltäglichen Patientenversorgung diesem Thema zu, so wären eine verstärkte Aufmerksamkeit und auch eine geeignete Dokumentation (spezifischer Fragenkatalog (Tab. 1), VAS (Visual Analog Score), Tagebuch etc.) nützlich, um wichtige Beobachtungen aufzuzeichnen (22). Da es sich bei der CRF um ein komplexes Phänomen handelt, könnten schließlich multimodale Therapieansätze – einschließlich nicht-pharmakologischer Behandlungen – besser ansprechen als singuläre Therapien. Auch dies sollte bei zukünftiger Forschung berücksichtigt werden.

Schlussfolgerung

Die Misteltherapie zeigte einen Einfluss auf die Schwere des Fatigue-Syndroms bei Krebs. Da CRF für Krebspatienten ein wesentliches und schwerwiegendes Leiden darstellt, für das es bislang nur wenige Behandlungsoptionen gibt, sollten diese Beobachtungen weitergehend untersucht werden. Dabei sollten auch mögliche Effekte von multimodalen Therapieansätzen geklärt werden.

Einwilligung

Die Patientin war mit der Veröffentlichung ihres Krankheitsberichts vollkommen einverstanden; sie hat die Endfassung der Publikation gelesen. Ihre schriftliche

Zustimmungserklärung lag vor der Veröffentlichung vor. Eine Kopie dieser Erklärung kann vom Chefredakteur des Cases Journals zur Einsicht angefordert werden.

Interessenskonflikt

Dieser Fallbericht war Teil einer Ausbildung zum Verfassen von Fallberichten im Sinne von cognition-based medicine. Die Ausbildung wurde finanziell unterstützt durch Christopherus-Stiftungsfonds, Mahle-Stiftung, Software-AG-Stiftung, Vidarkliniken, Vidarstiftelsen, WALA GmbH, Weleda AG, Zukunftsstiftung Gesundheit. Keiner der Sponsoren hatte Einfluss auf Design, Ausführung, Interpretation und Schreiben dieses Fallberichts. Alle Autoren erklären, dass sie keine Interessenskonflikte haben.

Beiträge der Autoren

KW war verantwortlich für die Behandlung der Patientin und die Dokumentation des Falles. KW, TS und GK verfassten den Bericht in enger Zusammenarbeit. GK erstellte den Überblick über CRF und Misteltherapie. TS war zuständig für die Datenanalysen. IL entwarf den Literatur-Überblick über CRF. Alle Autoren lasen und stimmten der Endfassung des Manuskripts zu.

Danksagung

Die Autoren danken Helmut Kiene außerordentlich für seine hilfreichen Kommentare und Frau Renate Grugel für die Übersetzung des Artikels.

Korrespondenzadresse:

Kathrin Wode, kathrin.wode@karolinska.se

Literatur

- 1 Curt G, Johnston PG. Cancer fatigue: the way forward. *Oncologist* 2003; 8: 27–30
- 2 Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D, Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 40–50
- 3 Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Cancer Fatigue Forum. Ann Oncol* 2000; 11: 971–975
- 4 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; 19: 3385–3391
- 5 Young KE, White CA. The prevalence and moderators of fatigue in people who have been successfully treated for cancer. *J Psychosom Res* 2006; 60: 29–38
- 6 Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* 2003; 362: 640–650
- 7 Meeske K, Smith AW, Alfano CM, McGregor BA, McTiernan A, Baumgartner KB, Malone KE, Reeve BB, Ballard-Barbash R, Bernstein L. Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEAL Study report. *Qual Life Res* 2007; 16: 947–960
- 8 Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002; 38: 27–43
- 9 Ganz PA, Bower JE. Cancer related fatigue: a focus on breast cancer and Hodgkin's disease survivors. *Acta Oncol* 2007; 46: 474–479
- 10 Groenvold M, Petersen MA, Idler E, Bjorner JB, Fayers PM, Mouridsen HT. Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 209–219

Fortsetzung nächste Seite

- 11** Carroll JK, Kohli S, Mustian KM, Roscoe JA, Morrow GR: Pharmacologic treatment of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007; 12: 43–51
- 12** Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Williams GC. Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007; 12: 52–67
- 13** Kienle GS, Kiene H. Die Mistel in der Onkologie – Fakten und konzeptionelle Grundlagen. 2003 Stuttgart, New York: Schattauer; 2003
- 14** Kienle GS, Kiene H. Complementary cancer therapy: Systematic review of Prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *Eur J Med Res* 2007; 12: 103–119
- 15** Büssing A. (Ed). Mistletoe. *The Genus Viscum*. 2000. Amsterdam: Hardwood Academic Publishers, 2000
- 16** Kienle GS, Kiene H, Albonico HU. Anthroposophic medicine Effectiveness, utility, costs, safety. Stuttgart, New York: Schattauer, 2006
- 17** Kienle GS, Kiene H. Influence of mistletoe treatment on quality of life in cancer patients. A systematic review of controlled clinical studies. In: press
- 18** Carlsson M, Arman M, Backman M, Flatters U, Hatschek T, Hamrin E. Evaluation of quality of life/life satisfaction in women with breast cancer in complementary and conventional care. *Acta Oncol* 2004. 43: 27–34
- 19** Heusser P, Braun SB, Bertschy M, Burkhard R, Ziegler R, Helwig S, van Wegberg B, Cerny T: Palliative in-patient cancer treatment in an anthroposophic hospital: II. Quality of life during and after stationary treatment, and subjective treatment benefits. *Forsch Komplementarmed* 2006; 13: 156–166
- 20** Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382–389
- 21** Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 2007; 12: 4–10
- 22** Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999; 4: 1–10
- 23** Chvetzoff G, Tannock IF. Placebo effects in oncology. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 19–29
- 24** Bar-Sela G, Atid L, Danos S, Gabay N, Epelbaum R. Art therapy improved depression and influenced fatigue levels in cancer patients on chemotherapy. *Psychooncology* 2007; 16: 980–984
- 25** Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, Huber SL. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999; 85: 1186–1196