

Træthed hos hæmatologiske patienter behandlet med allogen stamcelletransplantation

Fysioterapeut John Kalo, fysioterapeut Josefin Agergård, fysioterapeut Mette Aadahl, fysioterapeut Regitze Visby, overlæge Jens Halkjær Kristensen & overlæge Niels Jacobsen

Rigshospitalet, HovedOrtoCentret, Klinik for Medicinsk Ortopædi & Rehabilitering, og Finsencentret, Hæmatologisk Klinik

Resume

Baggrund: Træthed og nedsat fysisk formåen er kendte symptomer hos cancerramte patienter. For visse cancerdiagnoser, især leukæmi, er allogen stamcelletransplantation en etableret behandlingsmulighed. Formålet med dette studie var at indsamle viden om forekomst af træthed og fysisk formåen i forbindelse med allogen stamcelletransplantation.

Materiale og metoder: I et deskriptivt opfølgingsstudie blev 21 patienter, der var indstillet til allogen stamcelletransplantation, testet ved forundersøgelse til transplantation samt tre og seks måneder efter transplantation. Et standardiseret testbatteri bestående af en funktionstest, en konditest og et spørgeskema om fysisk aktivitet blev anvendt for at afdække fysisk formåen. Patienternes træthedsprofil blev undersøgt ved hjælp af et spørgeskema.

Resultater: Der indgik ti mænd og 11 kvinder i studiet. Gennemsnitsalderen var 39 år (spændvidde: 19-60 år). Patienterne havde lav maksimal iltoptagelse og oplevede mere udtalt træthed end normalbefolkningen ved forundersøgelsen. Fysisk frem for mental træthed dominerede både før og efter transplantationen. Resultater fra forundersøgelsen og seks måneder efter transplantationen viste ingen signifikante ændringer i de valgte måleparametre.

Konklusion: Resultaterne indikerer, at patienterne før transplantation har markant nedsat fysisk formåen og øget fysisk træthed. Denne tilstand synes at vare ved seks måneder efter transplantationen. Dette tyder på et behov for en udvidet rehabiliteringsindsats til denne patientgruppe.

I den vestlige verden er cancersygdomme den hyppigste dødsårsag. For visse cancerdiagnoser, især leukæmi, er allogen stamcelletransplantation (AL-SCT) en etableret behandlingsmulighed, hvor patienterne modtager stamceller fra en fremmed forligelig donor. På verdensplan er treårsoverlevelsen 32-76%, men overlevelsen forbedres stadig [1, 2]. I Danmark har man på Rigshospitalet landsdækkende funktion for AL-SCT. I 2004 blev 32 voksne patienter transplanteret på Rigshospitalet med en anslået overlevelsesprocent på 70-90 efter 1-2 år. Patientgruppen består primært af yngre, erhvervsaktive mennesker. I et amerikansk studie har man fundet, at 84% af patienterne, der ikke havde relaps af hæmatologisk syg-

dom, først efter fem år var vendt tilbage til arbejde eller uddannelsesforløb [3].

AL-SCT-patienter gennemgår et belastende forløb og forbehandles med myeloblativ helkropssbestråling og/eller højdosis kemoterapi. Ca. 60% af AL-SCT-patienterne får akut eller kronisk *graft versus host disease* (GVHD). Mindst seks måneder post AL-SCT medicineres alle patienterne med immunsuppressiv medicin, hvilket øger risikoen for infektioner. I forbindelse med selve AL-SCT indlægges patienterne i 4-6 uger på en isolationsstue. Patienterne skal derfor både modstå selve sygdommen, flere terapiformer med alvorlige bivirkninger [4-6] og en periode med uundgåelig nedsat fysisk aktivitet. For få år siden blev cancerramte patienter rådet til at begrænse fysisk udfoldelse med et unødigt fald i kondition og muskelstyrke til følge [4, 6, 7]. Under indlæggelse på Rigshospitalet i dag får patienterne maksimalt tre gange ugentligt fysioterapi. Terapien er individuelt tilpasset og består f.eks. af konditionstræning, øvelsesterapi, afspænding, palliation og smertebehandling.

I livskvalitetsundersøgelser har man fundet, at træthed og nedsat funktionsniveau optræder som væsentlige problemer både under selve indlæggelsen og helt op til ti år efter stamcelletransplantation [5, 8-10]. Tab af energi og nedsat fysisk ydeevne er samtidig kendt som en del af sygdomsbilledet hos 70% af de cancerpatienter, der gennemgår kemoterapi og stråleterapi [7, 8]. I flere interventionsstudier, hovedparten foretaget blandt brystcancerpatienter, har man fundet, at målrettet intervention med øget fysisk aktivitet har en positiv effekt på kondition, fysisk funktion og træthed [2, 7, 11]. Resultaterne af de få interventionsstudier, der er foretaget blandt patienter med AL-SCT, indikerer, at muskelstyrke kan forbedres [12], og aerob kapacitet kan øges [7] i ugerne efter AL-SCT. Et andet studie omhandlede patienter, der fortsat var hårdt ramt af træthed seks måneder efter AL-SCT. Her fandt man, at en træningsinduceret stigning i aerob kapacitet samtidig medførte en signifikant reduktion af trætheden [2].

Relationen mellem øget træthed og nedsat aktivitetsniveau hos cancerpatienter er dog ikke afklaret. Oftest opfattes de som forhold, der forstærker hinanden, hvorved en ond cirkel opstår [2, 7]. *Dimeo et al* (1997) har i et studie undersøgt sammenhængen mellem træthed og fysisk formåen hos cancerpatienter og fandt overraskende ingen sammenhæng [13]. I relation til sygdom bør træthed sandsynligvis opfattes som et multifaktorielt symptom [4, 7, 13-15], og træthed og fysisk funktion bør derfor vurderes separat.

Formålet med dette studie var at kortlægge træthedsprofil og fysisk formåen hos danske AL-SCT-patienter før og efter

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

AL-SCT. Kendskab til type, omfang og udvikling af træthed og fysisk formåen vil give vigtige oplysninger om denne patientgruppes behov for en rehabiliterende indsats. På nuværende tidspunkt eksisterer der ikke et specialiseret tilbud om opfølgende træning og fysioterapi, efter at patienterne udskrives.

Materiale og metoder

Dette studie var et deskriptivt opfølgingsstudie. Patienterne blev fra august 2003 og frem til august 2005 konsekutivt rekrutteret ved forundersøgelse til transplantation på Rigshospitalet, Finsenscentret, Hæmatologisk Klinik, Afsnit 4043/4.

Deltagerne blev testet ved inklusion i forbindelse med forundersøgelse samt henholdsvis tre og seks måneder efter transplantationen ved ambulant kontrol. Deltagerne blev skriftligt og mundtligt informeret om projektets formål og indhold, og der blev sikret mundtligt og skriftligt samtykke. Projektet blev godkendt af De Videnskabetiske Komitéer for Københavns og Frederiksberg Kommuner (j.nr. (KF) 01-141/03).

I alt 21 voksne patienter blev henvist og opfyldte inklusionskriterierne om at være indstillet til AL-SCT og at være >18 år. Eksklusionskriterier var kardiovaskulær sygdom (alvorlig arytmi, hjerteinkompensation og pacemaker), reumatisk lidelse eller psykisk sygdom, som forhindrede testning, eller manglende dansk kundskaber.

Målemetoder

Trappetest

Vurdering af fysisk funktionsevne blev foretaget ved en trappetest [16]. Patienten gik eller løb på trapper mellem to etager i to minutter (to afsatser og 23 trin med en trindhøjde på 25 cm). Den samlede distance målt i antal trappetrin blev registreret. Forudsætning for gennemførelse af testen var et trombocytalt på $>20 \times 10^9/l$ og endvidere gangfunktion uden gangredskab.

Fysisk Aktivitets Skema

Fysisk aktivitet på et gennemsnitligt hverdagsdøgn blev vurderet ved et valideret spørgeskema til selvudfyldelse, Fysisk Aktivitets Skema (FAS) [17]. Skemaet består af ni forskellige intensitetsniveauer fra søvn til hård fysisk aktivitet, som f.eks. løb. Deltageren beskriver, hvor mange timer og minutter vedkommende bruger på hvert niveau på et gennemsnitligt hverdagsdøgn. Der beregnes en samlet *metabolic equivalent score* (METS).

Cykeltest [18]

Konditesten blev foretaget på en elektrisk Krogh-ergometercykel. Der blev anvendt to submaksimale arbejdsbelastninger (ca. 45% og 65% af den estimerede, individuelle maksimale kapacitet) og en pedalfrekvens på 60 omdrejninger i minuttet og opnåelse af *steady state* på hvert trin. Testen blev afsluttet efter

1-2 minutters spurt på den forventede maksimale belastning med den højst mulige omdrejningsfrekvens. Iltoptagelse, med *breath to breath*-måling af respiration hvert 15. sekund (Medical Graphics CPX express) og puls (Polar sports Tester) blev kontinuerligt målt og opsummeret under testen. Blodtryk blev målt før og efter testen. Særlige hygiejneforanstaltninger blev overholdt. Testen blev foretaget under supervision af en læge. Et trombocytalt på $>50 \times 10^9/l$ blev sikret inden testning.

Multidimensional Fatigue Inventory

Træthed blev vurderet ved et spørgeskema til selvudfyldelse, Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20). Skemaet er udviklet i Holland til cancerpatienter i strålebehandling [14] og senere oversat til dansk og afprøvet i den danske befolkning [15]. Spørgeskemaet består af tyve udsagn, som f.eks. »jeg føler mig veloplagt«. Deltageren angiver, i hvor høj grad han eller hun er enig i udsagnet på en skala fra 1 til 5. I alt 20 spørgsmål kategoriseres i fem dimensioner med hver fire udsagn. Der beregnes en samlet træthedsscore (0-100) for hver af de fem dimensioner: generel træthed, fysisk træthed, reduceret aktivitet, reduceret motivation og mental træthed. 0 beskriver fravær af træthed.

Data blev indtastet af to personer. Efterfølgende blev data bearbejdet i SPSS (version 13.0) med deskriptiv statistik (gennemsnit og standardafvigelser). Ændringer i måleparametre fra forundersøgelse til tre- og seksmånederstest blev vurderet ved parrede Student t-tests for trappetest og FAS. Resultaterne blev tilsvarende testet ved hjælp af nonparametriske rangsum test. En p-værdi på 0,05 blev anvendt for statistisk signifikans.

Resultater

De 21 testpersoner havde en gennemsnitsalder på 39 år (spændvidde: 19-60 år), 48% (n=10) var mænd og 52% (n=11) var kvinder. Patienternes diagnoser var akut lymfoblastær leukæmi (n=5), akut myeloid leukæmi (n=11), kronisk myeloid leukæmi (n=3), myelofibrose (n=1) og myelomatose (n=1).

Patientflow gennem studiet fremgår af Tabel 1. Af de 21 inkluderede patienter døde tre, og to patienter fik relaps i månederne efter AL-SCT. Frafald ved *baseline* for cykeltesten skete som følge af sequelae af lumbalpunktur (n=1), lav trom-

Tabel 1. Testskema med oversigt over patientflow for studiepopulationen (n=21).

	Antal patienter		
	forunder- søgelse	3 måneder	6 måneder
Trappetest	21	15	14
Fysisk Aktivitets Skema	21	15	14
Maksimal iltoptagelse	12	6	4
Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)	21	15	14

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 2. Gennemsnit (og standardafvigelse) fra trappetest, selvrapporteret fysisk aktivitet og maksimal iltoptagelse. Værdier for samtlige inkluderede patienter (n=21) ved forundersøgelse og fra opfølgning tre måneder efter og seks måneder efter allogent stamcelletransplantation.

	Forundersøgelse	3 måneder	6 måneder
Antal trappetrin			
n=14	239 (70)	191 (51)	225 (62)
n=21	222 (65)	-	-
FAS, total METS			
n=14	39,2 (9,4)	37,9 (10,7)	41,0 (10,1)
n=21	39,4 (9,6)	-	-
Maksimal iltoptagelse, l/min			
n=4	1,7 (0,4)	1,6 (0,4)	1,6 (0,3)
n=12	1,7 (0,5)	-	-
Kondital, ml/kg/min			
n=4	24,0 (7,4)	21,8 (5,6)	24,8 (8,4)
n=12	23,5 (5,9)	-	-

FAS = Fysisk Aktivitets Skema; METS = *metabolic equivalent score*.
Trappetest: Forundersøgelse til 3 mdr. (p=0,02),
3 mdr. til 6 mdr. (p=0,03). Øvrige forskelle ikkesignifikante.

bocytværdi (n=1), absces (n=1), eller fordi testpersonen udtrykte manglende overskud til cykeltest (n=2). Øvrigt frafald i hele testperioden tilskrives praktiske vanskeligheder, da patienterne kom fra hele Danmark og ofte kun var på Rigshospitalet et par timer til ambulant undersøgelse.

Gennemsnit og standardafvigelser for fysisk funktion, fysisk aktivitet og maksimal iltoptagelse er vist i **Tabel 2**. Gennemsnit for de fem træthedimensioner er vist i **Figur 1**.

Ved trappetesten (Tabel 2) skete der for opfølgingsgruppen (n=14) et signifikant fald (p=0,02) i antal forcerede trappetrin fra forundersøgelsen til tremånederstesten og igen en signifikant stigning (p=0,03) fra tremånederstesten til seksmånederstesten. Der var ingen signifikant ændring fra forundersøgelse til seksmånederstesten.

I det fysiske aktivitetsniveau FAS (Tabel 2) var der ingen signifikante ændringer i MET-score for opfølgingsgruppen.

Ved cykeltesten (Tabel 2) skete der et markant frafald af testpersoner. Der er således kun opfølgingsdata fra indgangen i studiet til seksmånederstesten for fire personer.

Af Figur 1, MFI-20, fremgår det, at fysisk træthed var den mest dominerende form for træthed fulgt af generel træthed og reduceret aktivitetsniveau. Mentale elementer af træthed var mindst udpræget.

Diskussion

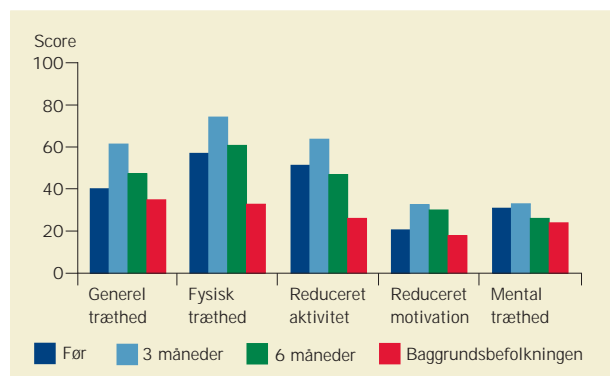
Resultaterne i dette studie understøtter resultaterne af internationale undersøgelser, hvori man har fundet, at nedsat fysisk formåen og træthed er fremtrædende problemer hos stamcelletransplanterede patienter. *Carlsson* (2006) formoder, at problemerne er større hos allogent end hos autologt transplanterede [2]. Resultaterne i dette studie indikerer uændret fysisk formåen fra forundersøgelsen og frem til seks måneder efter AL-SCT. Samme billede tegner sig for træthedsprofilen. Træt-

heden er endvidere domineret af den fysiske frem for den mentale komponent, hvilket også er fundet hos brystcancer-ramte, vurderet med samme måleinstrument [14]. Dette er interessant med henblik på eventuelt valg af intervention for at reducere trætheden.

Courneya et al (2000) beskrev, at et funktionsfald i forbindelse med en cancerdiagnose synes at være veldokumenteret [19]. Ved forundersøgelsen viste resultaterne fra dette studie meget lav maksimal iltoptagelse sammenholdt med værdierne for normalbefolkningen [18]. Med hensyn til fysisk aktivitet havde testpersonerne i dette studie et aktivitetsniveau, der svarer til stillesiddende aktiviteter [17]. I et andet studie har man, i tiden før AL-SCT, fundet nedsat muskelstyrke i forhold til normalbefolkningen [12]. Patienterne synes således at have en relativt nedsat fysisk formåen allerede før AL-SCT. Når patienternes resultater af MFI-20 sammenholdes med resultaterne for et repræsentativt udsnit af danske mænd og kvinder på 20-79 år, ses det, at mønstret for de forskellige dimensioner af træthed er samstemmende. Men der er mere udtalt træthed hos AL-SCT-patienter uanset tidspunktet i forløbet.

Både nedsat fysisk formåen og fysisk træthed var fremtrædende i dette studie. Dette sandsynliggør en sammenhæng mellem de to variable. Som følge af sygdom, behandling og inaktivitet sker der et fald i kardiopulmonær kapacitet samt en muskulær deconditionering [4, 5, 7, 12], hvilket medvirker til fald i arbejdskapacitet. Dette medfører et større relativt energiforbrug i forbindelse med daglige aktiviteter [2, 4, 7], hvilket giver symptomer på træthed selv ved almindelige daglige aktiviteter. Hermed vil trætheden igen påvirke fysisk formåen og en ond cirkel opstår [13].

Styrken ved dette studie er det prospektive design, valide og reliable test og den homogene gruppe af AL-SCT-patienter. Blandt studiets svagheder er det lille antal deltagere, problemer med at rekruttere patienter og et stort frafald. I studier af stamcelletransplanterede er dette problem dog velkendt



Figur 1. Gennemsnit for de fem træthedimensioner for Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) henholdsvis før, tre måneder og seks måneder efter transplantation. Opfølgingsdata (n=14). 0 beskriver fravær af træthed. Til sammenligning ses værdier fra et repræsentativt udsnit af danske mænd og kvinder på 20-79 år (n=1.082) [15].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

[19]. Det store frafald kan have medført selektionsbias. Det havde endvidere været relevant at følge deltagerne over længere tid end seks måneder, særligt fordi man i flere studier har påvist problemer helt op til ti år efter en stamcelletransplantation.

Mange faktorer kan være medvirkende årsager til nedsat fysisk formåen og udtalt træthed: f.eks. længde af hospitalsindlæggelse, smerte, pancytopeni, GVHD, infektion eller depression. F.eks. angiver *Watson et al* (2004), at 30% af de cancerramte har anæmi [6], hvilket især kan have påvirket værdierne for maksimal iltoptagelse. Omvendt konstaterede man i et studie, at kun alder var signifikant associeret med fysisk og psykosocial status efter stamcelletransplantation [10].

Der synes at være godt rationale for videre at undersøge, om træning kan afhjælpe træthed og nedsat fysisk formåen hos AL-SCT-patienter. Aerob træning har for autologt stamcelletransplanterede patienter indikeret positiv effekt på fysisk formåen, træthed, hæmoglobinkoncentration, varighed af neutropeni og trombocytopeni, diare og varighed af hospitalindlæggelse [2, 11, 19]. Endvidere har man i undersøgelser fundet, at fysisk aktivitet har en stimulerende effekt på immunforsvaret [7]. *Watson et al* (2004) anbefalede som udgangspunkt træning med lav-moderat intensitet og supervision af en fysioterapeut til stamcelletransplanterede [6, 19]. I Danmark har *Adamsen et al* (2006) fundet god effekt af højintensiv konditions- og styrketræning til cancerpatienter, som har gennemgået højdosis kemoterapi [20]. Videre forskning bør bestå i klinisk kontrollerede, randomiserede studier, hvori man undersøger evidens for specifik dosis-respons-effekt af træning hos AL-SCT-patienter.

I et tidligt studie af *Andrykowski et al* (1989) efterlystes et rehabiliteringstilbud til stamcelletransplanterede på lige fod med tilbuddet til f.eks. apopleksi- og hjertepatienter [10].

AL-SCT-patienter er unge af alder og har potentiel tilknytning til arbejdsmarkedet. Resultaterne af dette studie indikerer et rehabiliteringsbehov hos denne patientgruppe. Dette kunne bestå i et opfølgende ambulant tilbud. På Rigshospitalet findes fysioterapeutiske kompetencer til at udarbejde genoptræningsplaner og koordinere det videre forløb i primærsektoren for den enkelte patient.

Korrespondance: *John Kalo*, Fysioterapien Afsnit 4114, Klinik for Medicinsk Ortopædi og Rehabilitering, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: kalo@rh.dk

Antaget: 8. januar 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Forfatterne takker Danske Fysioterapeuters Forskningsfond for økonomisk støtte til projektet.

Litteratur

1. Sengelov H, Nielsen B, Vindelov. Allogen knoglemarvstransplantation. *Ugeskr Læger* 2003;165:4844-6.
2. Carlson LE, Smith D, Russell J et al. Individualized exercise program for the treatment of severe fatigue in patients after allogenic hematopoietic stem-cell transplant: a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:945-54.

3. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR et al. Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *JAMA* 2004;291:2335-43.
4. Winningham ML. Strategies for managing cancer-related fatigue syndrome. *Cancer* 2001;92:988-97.
5. Wilson RW, Jacobsen PB, Fields KK. Pilot study of a home-based aerobic exercise program for sedentary cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;35:721-7.
6. Watson T, Mock V. Exercise as an intervention for cancer related fatigue. *Phys Ther* 2004;84:736-43.
7. Dimeo FC. Effects of exercise on cancer related fatigue. *Cancer* 2001;92:1689-93.
8. Hacker ED, Ferrans C, Verlen E et al. Fatigue and physical activity in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Oncol Nurs Forum* 2006;33:614-24.
9. Neitzert CS, Ritvo P, Dancy J et al. The psychosocial impact of bone marrow transplantation: a review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:409-22.
10. Andrykowski MA, Henslee PJ, Barnett RL et al. Longitudinal assessment of psychosocial functioning of adult survivors of allogenic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989;4:505-9.
11. Galvão DA, Newton RU. Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:899-09.
12. Mello M, Tanaka C, Dulle FL. Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogenic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:723-8.
13. Dimeo FC, Stieglitz R-D, Novelli-Fischer U et al. Correlation between physical performance and fatigue in cancer patients. *Ann Oncol* 1997;8:1251-5.
14. Smets EMA, Garssen B, Bonke B et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosoma Res* 1995;39:315-22.
15. Watt T, Groenvold M, Bjorner JB et al. Fatigue in the Danish general population. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:827-33.
16. Harding V, Williams AC de C, Richardson P et al. Physical measures for the assessment of chronic pain patients. *Pain* 1994;58:367-75.
17. Aadahl M, Jørgensen T. Validation of a new self report instrument for measuring physical activity. *Med Sci Sports Exercise* 2003;35:1196-202.
18. Aastrand PO, Rodahl K. *Textbook of work physiology*. New York: McGraw-Hill Book Company, 1986:333-64.
19. Courneya KS, Keats MR, Turner AR. Physical exercise and quality of life in cancer patients following high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Psycho-Oncology* 2000;9:127-36.
20. Adamsen L, Quist M, Midtgaard J et al. The effect of multidimensional exercise intervention on physical capacity, well-being and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. *Supp Care Cancer* 2006;14:116-27.