

4. Sjøgren P, Mørch MM, Eriksen J. Håndbog i palliativ medicin. København: Munksgaard 2002:130-6.
5. Bentley A, Boyd K. Use of clinical pictures in the management of nausea and vomiting: prospective audit. Pall Med 2001;15:247-53.
6. Glare P, Periere G, Kristianson LJ et al. Systematically review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far advanced cancer. Supportive Care Cancer 2004;12:432-40.
7. Mercandante S, Ripamondi C, Casuccio A et al. Comparison of Octreotide and Hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. Support Care Cancer 2000;8:188-91.
8. Mystakidou K, Tsilika E, Kalaidopoulou O et al. Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer. Anticancer Res 2002;22:1187-92.
9. Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999; issue 3. art. No: CD001219.
10. Miles CL, Fellowes D, Goodman ML et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; issue 4. art. No: CD003448.

Behandling af fatigue (patologisk træthed) hos kræftpatienter – med fokus på kræftpatienter i palliativ fase

Ledende overlæge Lise Pedersen

Bispebjerg Hospital, Palliativ Medicinsk Afdeling

Ordet fatigue kommer fra latinsk fatigatio, der betyder udmattelse. Der eksisterer talrige definitioner af fatigue. National Consortium of Cancer Centers (NCCN) i USA definerer cancerrelateret fatigue (CRF) som »en belastende, vedvarende, subjektiv følelse af træthed eller udmattelse relateret til kræft eller kræftbehandling, der ikke er proportional med nylige

aktiviteter og påvirker patientens vanlige funktionsniveau« [1]. For sunde individer er træthed et normalt fænomen, der udløses af en fysisk eller psykisk indsats og har til formål at regulere dagsrytmen. Denne »normale« træthed forsvinder efter hvile. For kræftpatienter er trætheden et kronisk fænomen, der opleves som en ubehagelig og belastende tilstand, der begrænser patienternes daglige liv og aktiviteter.

Fatigue er et af de hyppigst rapporterede symptomer hos kræftpatienter. I en dansk undersøgelse har man påvist, at mere end 90% af kræftpatienterne i palliativ fase led af fatigue [2]. Kræftpatienter vurderer fatigue som det symptom, der har størst negativ betydning for deres hverdag og deres livskvalitet, større betydning end kvalme, depression og smerter [1, 3].

Fatigue er således et af de mest betydningsfulde cancerrelaterede symptomer, både kvantitativt og kvalitativt.

Årsager til fatigue hos cancerpatienter

Cancerrelateret fatigue kan oftest ikke tilskrives en enkelt årsag, men har en multifaktoriel ætiologi. De potentielle årsager til fatigue hos kræftpatienter fremgår af **Tabel 1** [4].

Endogene cytokiner (f.eks. interleukin (IL)-1, IL-6 og tumornekrosefaktor), der er produceret eller induceret af cancercellerne, er sandsynligvis årsag til mange af træthedens komponenter hos kræftpatienter [5]. Patofysiologien omkring fatigue er fortsat dårligt belyst [1].

Screening, evaluering og måling af fatigue

Alle cancerpatienter bør screenes for fatigue, da patienten ofte ikke vil informere det behandlende personale om sin træthed uopfordret. Ofte tror patienterne, at trætheden er en tilstand, som de er nødt til at affinde sig med, i andre tilfælde ønsker de ikke at belaste det fortravlede personale, eller de ønsker ikke at blive opfattet som klagende.

Faktaboks

Cancerrelateret fatigue, en usædvanlig vedvarende subjektiv følelse af træthed, er et af de hyppigste symptomer hos palliative cancerpatienter og har betydelig negativ indflydelse på patientens hverdag

Cancerrelateret fatigue er et multidimensionalt syndrom forårsaget af et bredt spektrum af fysiske og psykosociale mekanismer. Underliggende årsager bør udredes og behandles

Der er sparsom dokumentation for direkte farmakologiske interventioner mod fatigue hos palliative kræftpatienter. Methyphenidat og kortikosteroider kan anvendes med omtanke

Psykosocial behandling, der skal hjælpe patienten til at leve med fatigue i hverdagen, er vigtig

Der er publiceret relativt få studier om behandlingen af fatigue hos palliative patienter, og der er behov for en intens forskning inden for dette område

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Potentielle årsager til cancerrelateret fatigue.*Direkte effekt af cancer og tumorbyrde (f.eks. via cytokiner)*

Antineoplastisk behandling

Kirurgi

Kemoterapi

Strålebehandling

Biologiske response modifiers

Tilstande, der er relateret til cancer eller dens behandling

Anæmi

Kakeksi

Infektion

Dehydrering og/eller »skæve« elektrolytter

Hyperkalcæmi

Hypoksi

Nyrepåvirkning, leverpåvirkning, hjerte-lunge-påvirkning

Endokrine dysfunktioner

Neuromuskulær dysfunktion

Søvnforstyrrelser

Symptomer på kræft eller kræftbehandling

Smertes (specielt kroniske smerter), kvalme, etc.

Psykosociale faktorer

Depression, angst, sorg

Socioøkonomisk deroute

Centralt virkende stoffer (specielt polyfarmaci)

Opioider

Sedativer/hypnotika

*Immobilitet**Simultane (andre end kræft) sygdomme*

Hypothyroidisme etc.

I evaluering af patienter med fatigue bør man fokusere på identifikation og prioritering af de forskellige årsagsfaktorer for den enkelte patient (Tabel 1). En omhyggelig anamnese (det daglige mønster af fatigue, hvilke faktorer udløser, forværrer eller lindrer fatigue, i hvilken grad interfererer fatigue med det sædvanlige aktivitetsmønster), en gennemgang af medicin og interaktioner med mulig betydning for fatigue, en objektiv undersøgelse og enkle parakliniske test kan hjælpe til med at afdekke reversible faktorer. Vurderingen bør altid inkludere seks kliniske tilstande, der er kendt for ofte at indgå i fatigue hos cancerpatienter: smerte, angst og depression, søvnforstyrrelser, anæmi, nedsat aktivitetsniveau og komorbiditet [1, 4, 6-8].

I den kliniske praksis, hvor tiden er begrænset, kan rutinemæssig anvendelse af tre enkle spørgsmål hjælpe til at screene for fatigue og vurdere graden af fatigue og dennes indflydelse på patientens hverdag [8]:

1. Er træthed et problem i din hverdag?
2. Hvis ja, hvor alvorlig har den gennemsnitlig været i den sidste uge på en skala fra 0-10?
3. Hvorledes påvirker trætheden din evne til at fungere i hverdagen?

Behandling af fatigue

Behandlingsstrategierne for fatigue inddeles typisk i dem, der stiler mod at behandle de underliggende årsager til fa-

tigue, og dem, der stiler mod at behandle fatigue direkte [1, 4, 6-8] (Figur 1).

Behandling af underliggende årsager

Det er vigtigt primært at identificere, prioritere og behandle potentielle underliggende fysiologiske og psykologiske årsager til fatigue (Tabel 1). Man bør fokusere på de mest sandsynlige årsager hos den aktuelle patient og samtidig huske, at ætiologien til fatigue oftest er multifaktoriel. Mange af disse initiale interventioner mod fatigue er relativt enkle og repræsenterer ikke nogen væsentlig belastning for hverken patient, pårørende eller terapeut:

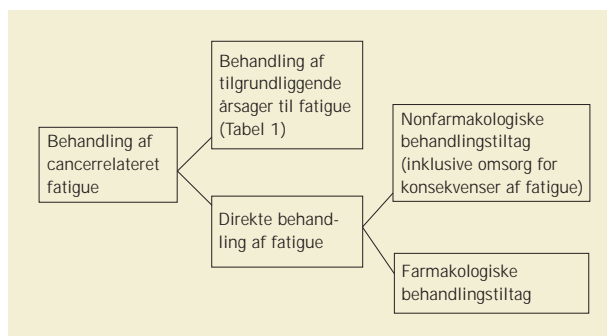
- Reducer eller eliminer ikkeessentiell medicin (opioider, sedativer og andre centralt virkende stoffer)
- Behandl infektion
- Korrigér hyperkalcæmi (rehydrering plus bisphosphonat)
- Korrigér skæve elektrolytter og dehydrering
- Behandl smerte og depression
- Behandl søvnforstyrrelser- (søvnhygiejne og omhyggelig anvendelse af hypnotika)
- Behandl anæmi

Depression er korreleret til fatigue [2], men da symptomerne på fatigue og depression er delvist overlappende, kan det være svært at afgøre, om depression er årsagen til patientens fatigue eller vice versa. Under alle omstændigheder er relevant diagnose og behandling af depression vigtigt (f.eks. farmakologisk behandling med selektive serotoningenoptagel-seshæmmere (SSRI) og psykoterapi).

Anæmi kan være en faktor til udviklingen af fatigue hos patienter med fremskreden kræft. Svær anæmi behandles primært med blodtransfusion og kan efterfølgende overvejes behandlet med erythropoetin (EPO), hvilket ikke belyses nærmere i denne artikel.

Direkte behandling af fatigue

Hvis behandling af underliggende årsager ikke forbedrer patientens fatigue, må behandlinger, der er rettet specifikt mod trætheden, afprøves som beskrevet i næste afsnit.



Figur 1. Behandlingsstrategier for cancerrelateret fatigue.

Ikkefarmakologiske behandlinger (inklusive omsorg for konsekvenser af fatigue)

- Motion (se nedenfor)
- Patientundervisning (centralt at informere patienten om sygdomsstatus, årsager til energitab, terapeutiske muligheder og forventninger til fremtiden)
- Modifierer aktivitets- og hvilemønstre
- Hjælp patienten med at prioritere aktiviteter
- Sørg for adækvat ernæring og hydrering
- Stressmanagement

Motion: Effekten af motion på cancerrelateret fatigue hos patienter i aktiv antineoplastisk behandling er veldokumenteret. Resultaterne har været entydige og viser signifikant lavere niveauer af fatigue hos patienter, der motionerer, end hos kontrolgrupper [1, 6, 7]. I få undersøgelser belyses betydningen af motion til lindring af fatigue hos palliative kræftpatienter, og resultaterne af disse undersøgelser peger i samme retning [1].

Farmakologisk behandling

Til trods for hyppigheden og den kliniske betydning af fatigue hos kræftpatienter foreligger der relativt få kontrollerede undersøgelser omhandlende farmakologisk behandling af cancerrelateret fatigue (bortset fra EPO). National Comprehensive Cancer Network skriver i deres Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue fra 2007: *Therefore, the panel does not believe there is sufficient evidence at this time to recommend pharmacologic therapy for cancer patients who have moderate or severe fatigue and recommends that more research be done in this area* [1]. Samtidig nævnes dog som mulige farmakologiske interventioner mod fatigue hos terminale patienter: psykostimulantia, kortikosteroider og gestagener, og farmakologisk behandling for fatigue bliver brugt i klinikken.

Methylphenidat, der er et psykostimulantia, er det bedst undersøgte stof. Det er påvist, at methylphenidat kan reducere sedation og kognitiv defekt hos patienter, der er i behandling med opioider, og i en randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret undersøgelse fandt man hos hiv-patienter positiv effekt på fatigue med få bivirkninger [9]. I en nyligt publiceret undersøgelse med palliative kræftpatienter er der ikke observeret forskel mellem 5 mg methylphenidat p.n. og placebo, dog var der signifikant symptomlindring i begge arme [10]. Egne data fremlagt på EAPC-kongres i 2005 viser signifikant positiv effekt på træthed hos uhelbredeligt syge kræftpatienter ved anvendelse af 10 mg methylphenidat p.n. sammenlignet med placebo. I praksis er den anbefalede startdosis af methylphenidat 5-10 mg p.n. eller fast to gange dagligt (morgen og middag), hvilket derefter kan øges gradvist til effekt eller bivirkninger indtræder. Dosisøgning kan foretages ca. hver anden dag.

Kortikosteroider har også vist sig at kunne reducere fatigue i nogle få randomiserede kontrollerede studier [6]. Effekten synes imidlertid at være tidsbegrænset (2-4 uger), og den optimale dosis er ikke kendt (i de fleste studier har man anvendt

doser ækvivalente med omkring 40 mg prednisolon). Bivirkningerne er ikke ubetydelige (bl.a. muskeltab med atrofi af proksimale muskelgrupper på ekstremiteterne) og må opvejes mod den mulige lindring af fatigue. Til patienter med kort forventet overlevelse kan steroider dog være en relevant metode til forsøgsvis lindring af fatigue. Hvis der ikke kan registreres effekt inden for en uge, bør behandlingen seponeres.

Konklusion

Fatigue er et af de hyppigste symptomer hos palliative cancerpatienter og har betydelig negativ indflydelse på deres hverdag. Det er et subjektivt og multidimensionelt fænomen, der i negativ retning påvirker kræftpatientens energi, fysiske kapacitet, mentale kapacitet og psykologiske tilstand. Fatigue anerkendes i tiltagende grad som et multidimensionelt fænomen, og det er sandsynligt, at de forskellige aspekter af fatigue også lindres af forskellige behandlingsstrategier. Eksempelvis vil den optimale behandling af en patient, der lider af fatigue med en fremtrædende psykologisk komponent, være forskellig fra den optimale behandling af en patient, der lider af fatigue med en udtalt fysisk komponent.

Der er publiceret relativt få studier om behandlingen af fatigue hos palliative patienter, og der er behov for en intens forskning inden for dette område. Denne forskning bør inkludere evaluering af interventioner til korrektion af potentielle ætiologier til fatigue (f.eks. anæmi, depression, anoreksi) og evaluering af direkte behandling af fatigue, farmakologisk som nonfarmakologisk.

For indeværende kan følgende fremgangsmåde til behandling af den enkelte cancerpatient med fatigue anbefales:

1. Husk primært at screene alle cancerpatienter for fatigue.
2. Vurder intensitet og betydning af patientens fatigue.
3. Udred relevante tilgrundliggende årsager til patientens fatigue og behandl disse. Husk at fatigue oftest er multikausal
4. Revurder intensitet og betydning af patientens fatigue efter et relevant tidsrum.
5. Hvis behandling af relevante tilgrundliggende årsager ikke lindrer patientens fatigue - behandl så fatigue direkte med ikkefarmakologisk behandling og/eller farmakologisk behandling.
6. I mange tilfælde kan det være nødvendigt at anvende en kombination af nævnte behandlingstiltag.
7. Revurder intensitet og betydning af patientens fatigue regelmæssigt og juster behandlingen.

Korrespondance: Lise Pedersen, Palliativ Medicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: Lp02@bbh.regionh.dk

Antaget: 22. april 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines. Cancer-Related Fatigue Panel 2007 Guidelines, version 2.2007, March. Rockledge (PA): National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org/marts 2007.

2. Strömgen AS, Goldschmidt D, Groenvold M et al. Self-assessment in cancer patients referred to palliative care. *Cancer* 2002;94:512-20.
3. Curt GA, Breitbart W, Cella D et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition. *Oncologist* 2000;5:353-60.
4. Pedersen L, Nørgård TM, Grønvold M. The treatment of fatigue in palliative care patients. *Eur J Palliative Care* 2003;10:225-9.
5. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001;92(suppl 6):1684-8.
6. Davis MP, Khoshknabi D, Yue GH. Management of fatigue in cancer patients. *2006;10:260-9.*
7. Mock V. Evidence-based treatment for cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32(suppl 6):112-8.
8. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *The Oncologist* 1999;4:1-10.
9. Breitbart W, Rosenfeld B, Kaim M et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease. *Arch Intern Med* 2001;161:411-20.
10. Bruera E, Valero V, Driver L et al. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2073-8.

Depression hos kræftpatienter – med fokus på kræftpatienter i den palliative fase

Ledende overlæge Lise Pedersen &
overlæge Morten Birket-Smith

Bispebjerg Hospital, Palliativ Medicinsk Afdeling og
Liaisonpsykiatrisk Enhed

Patienter med kræft og andre livstruende sygdomme oplever i deres sygdomsforløb grader af psykiske reaktioner, der kan afspejle sig i et kontinuum fra normale reaktioner som tristhed, sorg over at have mistet sit gode helbred og frygt for fremtiden over tilpasnings- og belastningsreaktioner til psykiske sygdomme som depression, panikangst eller delirium. I forbindelse med kræft kan *distress* defineres som »ubehagelige følelser og fornemmelser, der påvirker evnen til at takle kræften, dens fysiske symptomer og dens behandling« [1]. *Distress* har således betydning for forløbet af kræftsygdommen herunder muligvis også for overlevelsen.

Distress hos palliative patienter er underdiagnosticeret og underbehandlet [2], men gennem de senere år er der dog kommet fokus på at erkende, anerkende og behandle dette spektrum af psykiske reaktioner gennem tidlig opsporing og relevant tværfaglig intervention [1]. Depression er blandt de sværere former for *distress*. Tilstanden er velbeskrevet og relativt hyppigt forekommende blandt kræftpatienter. I det følgende fokuseres der på identifikation og behandling af depression hos kræftpatienter med fokus på de palliative patienter.

Definition og hyppighed

De internationalt anvendte definitioner på depression fremgår af de gældende diagnoselister. I International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10), den officielle diagnoseliste i Danmark, inddeles depression i tre sværhedsgrader (Tabel 1), mens man i Diagnostic and Statistical Manual,

fourth edition (DSM IV), der er den officielle diagnoseliste i USA, men også hyppigt anvendes i forskningsprojekter, inddeler i *major depression* og *minor depression*.

En del af symptomerne på depression er også symptomer på en kræftsygdom, specielt ved fremskreden sygdom. Erfaringen viser, at det er svært at skelne mellem, hvilke symptomer der skyldes selve kræftsygdommen, og hvilke der skyldes den depressive lidelse. Der er lavet specielle diagnostiske kriterier for depression hos somatisk syge patienter, men de har ikke fundet generel anvendelse i klinikken [2].

Prævalensen af depression hos cancerpatienter varierer i litteraturen fra 0% til 58%. Denne store variation i prævalensen skyldes forskelle i definitioner, metode og sammensætningen af patientpopulationer, men også forskelle mellem forskellige sygdomsfaser og kræfttyper. Hyppigheden rapporteres at være specielt høj for oro-pharynx-cancer (22-57%), pancreascancer (33-50%), mammacancer (1,5-46%) og lungecancer

Tabel 1. Kriterier for depressiv enkeltepisode, International Classification of Diseases 10.

A	Varighed mindst to uger
B	Mindst to af følgende depressive kernesymptomer: 1) nedtrykthed 2) nedsat lyst eller interesse 3) nedsat energi eller øget træthedsfølelse
C	Mindst to af følgende ledsagesymptomer: 4) nedsat selvtillid/selvfølelse 5) selvbebrejdelser/skyldfølelse 6) tanker om død/selv mord 7) tænke/koncentrationsbesvær 8) agitation/hæmning 9) søvnforstyrrelser 10) appetit/vægtændring

Depression af lettere grad: A + 2 i B + 2 i C
Depression af moderat grad: A + 2 i B + 4 i C
Depression af svær grad: A + alle B + 5 i C

Bemærk: Symptomerne 3), 7), 9) og 10) vil meget ofte være en del af selve kræftsygdommens symptomatologi, specielt ved fremskreden sygdom.