



Kronisk tretthet hos voksne kreftoverlevende

KLINISK OVERSIKT

KRISTIN VALBORG REINERTSEN

E-post: kvr@ous-hf.no

Seksjon for brystonkologi

Avdeling for kreftbehandling

Nasjonalt kompetansetjeneste for senefekter etter kreftbehandling

Oslo universitetssykehus

Kristin Valborg Reinertsen (f.1965) er spesialist i onkologi og overlege. I 2011 tok hun doktorgraden på temaet senefekter etter brystkreftbehandling.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JON HÅVARD LOGE

Avdeling for kreftbehandling

Regionalt kompetansesenter for lindrende behandling

Oslo universitetssykehus

Jon Håvard Loge (f.1953) er spesialist i psykiatri og i barne- og ungdomspsykiatri. Han er leder for Regional kompetansetjeneste for lindrende behandling, Helse Sør-Øst og professor II ved Avdeling for medisinsk atferdsvitenskap. Han var leder for Nasjonalt kompetansetjeneste for senefekter etter kreftbehandling 2011-14. Fra midten av 1990-årene har han arbeidet med senefekter etter kreft og spesielt kronisk tretthet hos kreftoverlevende.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

METTE BREKKE

Avdeling for allmennmedisin

Institutt for helse og samfunn

Universitetet i Oslo

Mette Brekke (f.1953) er spesialist i allmennmedisin og professor. I tillegg er hun fastlege ved Kurbadet legesenter, Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CECILIE E. KISERUD

Avdeling for kreftbehandling

Nasjonalt kompetansetjeneste for senefekter etter kreftbehandling

Oslo universitetssykehus

Cecilie E. Kiserud (f.1966) er ph.d. og overlege med spesialitet i onkologi. Hun jobber som leder ved Nasjonalt kompetansetjeneste for senefekter etter kreftbehandling.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Uttalt tretthet og slitenhet er vanlig både under og etter avsluttet kreftbehandling. Mellom 15-35 % av voksne kreftoverlevende har kronisk tretthet. Kronisk tretthet hos kreftoverlevende påvirker sosial yteevne, funksjonsnivå og arbeidsevne på en negativ måte, og kan medføre betydelig redusert livskvalitet.

Uttalt tretthet, utmattelse og slitenhet (fatigue) er et av de vanligste symptomene ved onkologisk behandling (1-3). Hos de fleste vil denne trettheten gradvis forsvinne etter avsluttet behandling, men ikke alle opplever bedring. Opptil 35 % av alle som har gjennomgått kurativ kreftbehandling, og som er uten kjent kreftsykdom, vil oppleve vedvarende tretthet etter avsluttet behandling (3, 4). Andre kreftoverlevende kan oppleve en kort periode etter avsluttet behandling uten symptomet for deretter å oppleve redusert energi.

Kronisk tretthet er definert ved at plager som energiløshet og/eller svekket hukommelse og konsentrasjonsevne varer i seks måneder eller mer (5). For de fleste affiserte vil kronisk tretthet negativt påvirke daglig funksjon og arbeidsevne, og kan medføre betydelig redusert livskvalitet (3).

Kreftrelatert tretthet er ingen diagnose i ICD 10, og det finnes ikke etablerte kriterier som bidrar til å klassifisere kreftrelatert tretthet som en egen sykdomstilstand. Kreftrelatert tretthet kan defineres som en subjektiv opplevelse av tretthet, svakhet eller energiløshet (6) eller som en utmattende, vedvarende subjektiv opplevelse av fysisk, emosjonell og/eller kognitiv tretthet, som ikke er proporsjonal med aktivitetsnivå (7, 8). Selv om utmattelse er et kardinalsymptom også ved myalgisk encefalopati (ME), er ME definert ved forekomst av tilleggssymptomer, for eksempel muskel- og leddsmarter, gastrointestinale plager og/eller ømme lymfeknuter (9). «Chemobrain» (chemotherapy-related cognitive dysfunction) brukes som oftest for å beskrive kjemoterapi-indusert kognitiv dysfunksjon. Symptomene på dette kan overlape med mental tretthet, men om det er to ulike tilstander eller uttrykk for det samme, vet man ikke.

Denne artikkelen omhandler kronisk tretthet hos kreftoverlevende behandlet for kreft i voksen alder (> 18 år). Målet med artikkelen er å informere helsepersonell som møter voksne kreftoverlevende, om forekomsten av kronisk tretthet, assosierte faktorer, utredning og mulige tiltak.

Metode

Artikkelen er basert på internasjonale retningslinjer for evaluering av kronisk tretthet hos voksne kreftoverlevende (7, 8, 10), et subjektivt utvalg av aktuell litteratur, egen klinisk erfaring og egen forskning.

Måling og forekomst

Ulike spørreskjemaer har vært benyttet for å kartlegge forekomsten av tretthet etter kreftbehandling (11). Dette vanskeliggjør sammenligning av resultater fra forskjellige studier. Med skjemaet Fatigue Questionnaire (FQ) måler man graden av fysisk og mental tretthet i tillegg til plagenes varighet (5). Dette spørreskjemaet er derfor anbefalt for flerdimensjonal kartlegging av kronisk tretthet blant kreftoverlevende (11).

Skjemaet ble også benyttet da forekomsten av kronisk tretthet i den generelle norske befolkningen ble undersøkt i 1990-årene. Forekomsten av kronisk tretthet var da 13 % blant kvinner og 10 % blant menn og lett økende med økende alder (12). Det er ikke avklart hvor sensitivt spørreskjemaet Fatigue Questionnaire er for endring over tid. I studier hvor man ønsker å måle dette, kan man derfor vurdere andre instrumenter. I klinisk praksis kan en enklere numerisk skala fra 0 (ikke tretthet) til 10 (verst tenkelig tretthet) bidra til å kartlegge alvorlighetsgrad av symptomet og synliggjøre endring (7).

Kronisk tretthet er en av de hyppigste seneffektene hos voksne kreftoverlevende. Norske studier har vist at 25-35 % av langtidsoverlevende etter brystkreft, lymfom og livmorhalskreft er plaget med kronisk tretthet (4, 13-15), og 26 % og 13 % av ikke-hormonbehandlede menn rapporterte kronisk tretthet to år etter henholdsvis radikal strålebehandling og radikal prostatektomi for prostatakreft (16). Blant norske overlevende etter testikkelkreft ble det nylig vist at forekomsten av kronisk tretthet økte fra 15 % 12 år etter behandling til 27 % syv år senere (17).

Tretthet er et hyppig problem også blant andre grupper av kreftoverlevende, for eksempel rapporteres forekomst over 40 % blant overlevende etter kolorektal kreft og lungekreft (18–20). Forekomsten av kronisk tretthet i disse gruppene er imidlertid ukjent da varigheten av plagene ikke ble målt. Selv om kronisk tretthet er undersøkt hos andre grupper kreftoverlevende, gjør få studier med varierende metodikk at forekomsten av kronisk tretthet hos disse foreløpig må anses som usikker.

Assosierte faktorer

Data har tidligere ikke entydig vist sikker sammenheng mellom utviklingen av kronisk tretthet og type eller intensitet av krefthandling (21–23). Nylig ble det imidlertid i en metaanalyse vist at risikoen for alvorlige tretthetsplager hos brystkreftoverlevende økte etter kombinasjonsbehandling med kirurgi, kjemo- og stråleterapi, sammenlignet med kirurgi eller kirurgi og stråleterapi alene (24). Strålebehandling har også vært diskutert som en mulig etiologisk faktor for utviklingen av kronisk tretthet ved prostatakreft (16).

Det er bred enighet om at kronisk tretthet blant kreftoverlevende ikke er forklart av sykdoms- og behandlingsrelaterte faktorer alene, men at kronisk tretthet er et multifaktorielt fenomen som påvirkes av somatiske, demografiske og psykososiale faktorer (3). Også i den generelle norske befolkningen var sosiodemografiske og helserelaterte faktorer assosiert med kronisk tretthet (12). Å bo alene, ha lav inntekt eller oppleve psykisk ubehag som uro, bekymring, pessimisme og nedsatt stemningsleie/depresjon er assosiert med kronisk tretthet hos kreftoverlevende (3, 15).

Bidragende faktorer kan også være komorbide tilstander, eller andre seneffekter og symptomer, slik som kardiovaskulær sykdom, lungesykdom, overvekt, søvnforstyrrelser, hormonforandringer, perifere nevropatier og vedvarende smerteplager (3, 13, 14, 16, 17).

Vedlikeholdende faktorer har fått mer oppmerksomhet i de senere årene, spesielt fysisk inaktivitet og katastrofetanker (3). Flere biologiske mekanismer har vært studert som mulige bakenforliggende årsaksfaktorer. Disse har inkludert endringer i hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen, blant annet med dysregulering av glukokortikoidproduksjon og/eller av glukokortikoidreseptor, og endret ATP- og muskelmetabolisme. Av de biologiske mekanismene har det de siste årene vært størst søkelys på inflammasjon som årsak til kroniske tretthetsplager med dysregulering av cytokiner og spesielt proinflammatoriske cytokiner, uten at funnene kan anses som konklusive (3). Inflammasjonshypotesen støttes av relativt konsistente funn om sammenheng mellom blant annet feber, vekttap og nattesvette (B-symptomer) og kronisk tretthet hos lymfomoverlevende. En mulig forklaring på strålebehandling som en etiologisk faktor for utvikling av kronisk tretthet hos overlevende etter prostatakreft kan være at slik behandling, i større grad enn kirurgi, kan indusere langvarige inflammasjonsprosesser (16).

Utredning og vurdering

Det er svak evidens for hva som er optimal utredning av enkeltindivider med kronisk tretthet etter kreftbehandling (7). Vurderingen må derfor baseres på klinisk skjønn og eventuell tilstedeværelse av risikofaktorer og faktorer som kan bidra til å opprettholde og/eller forsterke symptomene hos hver enkelt. Mulig tilbakefall av kreftsykdommen bør alltid vurderes, spesielt hvis en pasient som følte seg bra, utvikler tretthet.

Basert på internasjonale retningslinjer og Helsedirektoratets anbefalinger i publikasjonen *Seneffekter etter kreft* beskrives i egen ramme forhold som kan være nyttig å vurdere i møtet med kreftoverlevende som plaget av dette symptomet (ramme 1).

Ramme 1 Forslag til utredning av kronisk tretthet hos voksne kreftoverlevende. Oversikten er basert på internasjonale retningslinjer og Helsedirektoratets anbefalinger (7, 8, 25)

Måling av nivået av tretthet (Fatigue Questionnaire eller tilsvarende spørreskjemaer)

Generell tretthetsanamnese: debut, mønster, varighet, endring over tid, faktorer som forverrer/bedrer plagene, aktivitetsmønster gjennom dagen og uken

Andre faktorer

- psykologiske faktorer, spesielt høyt bekymringsnivå og katastrofetanker
- søvn, smerter, medikamenter, misbruk av alkohol eller narkotiske stoffer
- somatisk komorbiditet
- kreftbehandling kan disponere for komorbiditet, for eksempel kardiomyopati etter hjertetoksisk kjemoterapi eller lavt stoffskifte etter strålebehandling mot hals

Generell klinisk undersøkelse bør gjennomføres for å kunne oppdage somatisk sykdom som bakenforliggende årsak. Tilbakefall av kreftsykdommen bør vurderes hvis en pasient som var i god form, utvikler tretthet

Supplerende undersøkelser vurderes individuelt

- Aktuelle blodprøver er hematologisk status, hormonprøver (inkludert thyreoideastatus), elektrolytter, lever/gallestatus
- Bildediagnostikk gjøres på klinisk mistanke om somatisk sykdom
- Henvisning til andre medisinske spesialister baseres på funn og klinisk vurdering. Det kan være aktuelt med henvisning til
 - kardiolog etter gjennomgått kardiotoxisk behandling
 - nevropsykolog ved hukommelses- og/eller konsentrasjonsproblemer, spesielt hos yngre
 - psykolog/psykiater ved mistanke om psykisk lidelse
 - smerteteam
 - endokrinologisk vurdering

Tiltak

Tilnærming og rådgivning til en som sliter med kronisk tretthet etter kreftbehandling, må baseres på skjønn og tilpasses individuelt. Dersom det ved utredningen påvises behandlingstrengende somatiske eller psykiske tilstander, må disse behandles. Det finnes ellers ingen spesifikk behandling for kronisk tretthet, men flere tiltak som kan avhjelpe plagene (26).

Generelt anbefaler man at pasienten får oppdatert informasjon om hva kronisk tretthet er og om bidragende og avhjelpende faktorer. Rådgiving om aktivitetsmønster er ofte nyttig fordi mange overforbruker krefter på gode dager for så å bli utslått i flere påfølgende dager, noe som kan føre til nedsatt eller i verste fall avtagende fysisk aktivitet over tid. Råd om energiøkonomisering, med tilpasning av aktivitet i forhold til opplevd energinivå, vil også kunne hjelpe mange til å unngå svingninger og om mulig bidra til gradvis oppbygging av fysisk kapasitet. For alle affiserte er det gunstig å ha en regelmessig døgnrytme og ikke sove på dagtid (7, 8).

Øvrige tiltak faller i tre hovedkategorier: fysisk aktivitet, kognitiv terapi og stressreducerende terapier. En nylig publisert metaanalyse viste at trening og psykologiske intervensjoner bedrer kronisk tretthet i omtrent like stor grad. Effekten var like god både ved anaerob og aerob trening, mens av de psykologiske intervensjonene var kognitiv terapi mest effektivt. Alle tiltakene hadde best effekt gitt i grupper (26).

Selv om kronisk tretthet kan være en dynamisk tilstand, foreligger ikke data som konkret angir hvor mange som kan forventes å bli bra etter trening/kognitiv terapi. Enkeltstudier

har vist lovende resultater av yoga, akupunktur og mindfulnessbaserte tilnærminger (7, 27). Foreløpig kan imidlertid ikke dette anbefales på generelt grunnlag da studiene er få med et begrenset antall inkluderte pasienter og lite data vedrørende effektvarighet.

Uten sikker dokumentasjon kan trekk ved sykehistorien og symptombildet likevel peke mot hva som er den beste tilnærmingen for det enkelte individet. For en som er inaktiv, kan trening kombinert med rådgiving være et godt førstevalg. Ved katastrofetanker og dysfunksjonelle tankemønstre kan kognitiv terapi være et godt førstevalg, mens stressreducerende tiltak kan være et godt førstevalg hos dem med høyt bekymrings- og spenningsnivå.

Et tiltak som er dokumentert effektivt, er regelmessig fysisk trening (28). Hvilken intensitet og type fysisk aktivitet som har best effekt, er ikke avklart. Imidlertid er vår erfaring at det er viktig med et individualisert opplegg, med en rolig start og deretter progresjon, noe som også støttes av litteraturen så langt. Mange vil starte med for høy intensitet med påfølgende treningsavbrudd eller i verste fall forverring av plagene som resultat. For de fleste kreftoverlevende med kronisk tretthet vil et treningsprogram med moderat intensitet, inkludert rask gange, sykling og/eller svømming, være trygt (7). Har pasienten andre senefeffekter (kardiovaskulær affeksjon, polyneuropati) eller komorbide tilstander må treningsopplegget tilpasses dette.

I ovennevnte metaanalyse beskriver man at trening kanskje er mest effektivt under pågående kreftbehandling, mens psykologiske intervensjoner, eventuelt en kombinasjon av trening og psykologiske tiltak, kan synes best hos kreftoverlevende (26).

Det finnes en rekke rehabiliteringstilbud til pasienter med kronisk tretthet. I tillegg arrangeres mestringskurs for pasienter på enkelte lærings- og mestringscentre og Vardesentre (sentre for kreftrammede og pårørende etablert av Kreftforeningen og helseforetakene på enkelte sykehus). Psykostimulantia (metylfenidat og modafinil) har vært brukt enkelte steder i utlandet, men tilbys ikke disse pasientene i Norge på grunn av manglende dokumentert effekt.

Alt helsepersonell som møter kreftoverlevende, bør ha kunnskap om kronisk tretthet og om tiltak som kan avhjelpe plagene. Selv om enkelte kreftoverlevende kontrolleres hos kirurg eller onkolog, vil likevel fastlegene være dem som oftest møter kreftoverlevende med kronisk tretthet. Fastlegen kan bidra med informasjon om tilstand og tiltak, slik som energiøkonomisering, fysisk aktivitet og kognitiv terapi. Fastlegen vil også ha kunnskap om komorbiditet og risikofaktorer hos den enkelte pasient. Videre vil fastlegen være sentral i administrering av trygdeordninger slik at pasienten kan få en arbeidssituasjon som hun/han kan mestre. Det er derfor naturlig at utredning og oppfølging av disse pasientene først og fremst er fastlegens ansvar.

LITTERATUR:

1. Stone P, Richardson A, Ream E et al. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Cancer Fatigue Forum. Ann Oncol* 2000; 11: 971 - 5. [PubMed][CrossRef]
2. Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K et al. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 40 - 50. [PubMed][CrossRef]
3. Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 597 - 609. [PubMed][CrossRef]
4. Reinertsen KV, Engebraaten O, Loge JH et al. Fatigue during and after breast cancer therapy – a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 2017; 53: 551 - 60. [PubMed][CrossRef]
5. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993; 37: 147 - 53. [PubMed][CrossRef]

6. Radbruch L, Strasser F, Elsner F et al. Fatigue in palliative care patients – an EAPC approach. *Palliat Med* 2008; 22: 13 - 32. [PubMed][CrossRef]
7. Bower JE, Bak K, Berger A et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1840 - 50. [PubMed][CrossRef]
8. Howell D, Keshavarz H, Broadfield L et al. A pan Canadian practice guideline for screening, assessment, and management of cancer-related fatigue in adults. Version 2 – 2015, Toronto. <http://www.capo.ca> (23.8.2017).
9. Egeland T, Angelsen A, Haug R et al. Hva er egentlig myalgisk encefalopati? *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 1756 - 9. [PubMed][CrossRef]
10. Howell D, Keller-Olaman S, Oliver TK et al. A pan-Canadian practice guideline and algorithm: screening, assessment, and supportive care of adults with cancer-related fatigue. *Curr Oncol* 2013; 20: e233 - 46. [PubMed][CrossRef]
11. Stone PC, Minton O. Cancer-related fatigue. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1097 - 104. [PubMed][CrossRef]
12. Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychosom Res* 1998; 45: 53 - 65. [PubMed][CrossRef]
13. Reinertsen KV, Cvancarova M, Loge JH et al. Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2010; 4: 405 - 14. [PubMed][CrossRef]
14. Seland M, Holte H, Bjørø T et al. Chronic fatigue is prevalent and associated with hormonal dysfunction in long-term non-Hodgkin lymphoma survivors treated with radiotherapy to the head and neck region. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 3306 - 14. [PubMed][CrossRef]
15. Vistad I, Fosså SD, Kristensen GB et al. Chronic fatigue and its correlates in long-term survivors of cervical cancer treated with radiotherapy. *BJOG* 2007; 114: 1150 - 8. [PubMed][CrossRef]
16. Kyrдалen AE, Dahl AA, Hernes E et al. Fatigue in hormone-naïve prostate cancer patients treated with radical prostatectomy or definitive radiotherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010; 13: 144 - 50. [PubMed][CrossRef]
17. Sprauten M, Haugnes HS, Brydøy M et al. Chronic fatigue in 812 testicular cancer survivors during long-term follow-up: increasing prevalence and risk factors. *Ann Oncol* 2015; 26: 2133 - 40. [PubMed][CrossRef]
18. Thong MS, Mols F, Wang XS et al. Quantifying fatigue in (long-term) colorectal cancer survivors: a study from the population-based patient reported outcomes following initial treatment and long term evaluation of survivorship registry. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1957 - 66. [PubMed][CrossRef]
19. Frick MA, Vachani CC, Hampshire MK et al. Survivorship after lower gastrointestinal cancer: Patient-reported outcomes and planning for care. *Cancer* 2017; 123: 1860 - 8. [PubMed][CrossRef]
20. Huang J, Logue AE, Ostroff JS et al. Comprehensive long-term care of patients with lung cancer: development of a novel thoracic survivorship program. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 955 - 61. [PubMed][CrossRef]
21. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA et al. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000; 18: 743 - 53. [PubMed][CrossRef]
22. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J et al. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1689 - 96. [PubMed][CrossRef]
23. Kreissl S, Mueller H, Goergen H et al. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1453 - 62. [PubMed][CrossRef]
24. Abrahams HJ, Gielissen MF, Schmits IC et al. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2016; 27: 965 - 74. [PubMed][CrossRef]
25. Helsedirektoratet. Seneffekter etter kreft 2017. <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/seneffekter-etter-kreft> (23.8.2017).
26. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and

exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3: 961-8. [PubMed][CrossRef]

27. Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL et al. Examination of broad symptom improvement resulting from mindfulness-based stress reduction in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2827-34. [PubMed][CrossRef]

28. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD006145. [PubMed]

Publisert: 27. oktober 2017. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0040

Mottatt 11.1.2017, første revisjon innsendt 25.4.2017, godkjent 9.10.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no